SEMPER BONIS ARTIBUS

SEMPER BONIS ARTIBUS

Handbuch

der

pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin, Prof. Dr. **Axenfeld**, Freiburg i. B., Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest, Prof. Dr. **M. Beck**, Berlin, Privatdozent Dr. **Blumenthal**, Berlin, städt. Ober-Tierarzt **Bongert**, Berlin, Professor Dr. **O. Busse**, Greifswald, Prof. Dr. **Casper**, Breslau, Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin, Oberstabsarzt Prof. Dr. **Dieudonné**, Würzburg, Dr. **F. Doflein**, München, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Dönitz**, Berlin, Geh Med.-Rat Prof. Dr. **Ehrlich**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **van Ermengem**, Gand (Belgien), Prof. Dr. **Th. Escherich**, Wien, Privatdozent Dr. **E. Friedberger**, Königsberg i. Pr., Tierarzt **Glage**, Hamburg, Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien, Prof. Dr. **M. Hahn**, München, Prof. Dr. **Armauer Hansen**, Bergen, Stabsarzt Dr. **Hetsch**, Berlin, Prof. Dr. **Hofer**, München, Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen, Tierarzt Dr. **Joest**, Kiel, Prof. Dr. **Kitt**, München, Prof. Dr. **W. Kolle**, Berlin, Reg.-Rat Prof. Dr. **H. Kossel**, Berlin, Dr. **O. Lentz**, Berlin, Prof. Dr. **von Lingelsheim**, Beuthen (Oberschlesien), Dr. **Lipstein**, Frankfurt a. M., Stabsarzt Prof. Dr. **Marx**, Frankfurt a. M., Prof. **El. Metschnikoff**, Paris, Dr. **Arthur Meyer**, Berlin, Prof. Dr. **Morgenroth**, Frankfurt (Main), Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Neisser**, Breslau, Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M., Dr. **F. Neufeld**, Berlin, Prof. Dr. **Nocard**, Alfort, Dr. **C. Oppenheimer**, Berlin, Prof. Dr. **Ostertag**, Berlin, Prof. Dr. **Paltauf**, Wien, Dr. **J. Petruschky**, Danzig, Prof. Dr. **M. Pfaundler**, Graz, Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg, Prof. Dr. **Preisz**, Budapest, Dr. **S. von Prowazek**, München, Marine-Oberstabsarzt Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel, Prof. Dr. **Schlegel**, Freiburg i. B., Privatdozent Dr. **Scholtz**, Königsberg, Prof. Dr. **Sobernheim**, Halle a. S., Prof. Dr. **A. Wassermann**, Berlin, Hofrat Prof. Dr. **Weichselbaum**, Wien, Prof. Dr. **Wernicke**, Posen, Dr. **Wladimiroff**, Petersburg,

nebst mikrophotographischem Atlas, zusammengestellt von
Prof. Dr. E. Zettnow, Berlin,

herausgegeben von

Prof. Dr. W. Kolle und Prof. Dr. A. Wassermann
in Berlin

Vierter Band.

Mit 1 Tafel und 14 teilweise farbigen Abbildungen im Text.

Erster Teil.

SEMPER BONIS ARTIBVS

Jena
Verlag von Gustav Fischer
1904.

Inhaltsverzeichnis.

I.

Allgemeine Prophylaxe der Infektionskrankheiten.

Von

Prof. Dr. E. Gotschlich
Sanitätsinspektor von Alexandrien.

A. Prinzip, Aufgaben und verschiedene Möglichkeiten der allgemeinen Prophylaxe.

Das Prinzip der rationellen Prophylaxe und Bekämpfung der Infektionskrankheiten besteht darin, dass die Maßnahmen sich direkt gegen die Ursache der Infektion wenden, wodurch das Uebel nicht etwa nur in einzelnen seiner Aeußerungen beschränkt wird, sondern direkt an der Wurzel gefasst ist und wirksam bekämpft werden kann. Voraussetzung für eine rationelle Prophylaxe einer Seuche ist also die Kenntnis ihrer Ursache; als solche kennen wir heute, hauptsächlich dank den Forschungen von R. Koch und denen seiner Schüler, spezifische wohlcharakterisierte Mikroorganismen. Für jede Infektionskrankheit reicht die Prophylaxe gerade so weit, wie die Kenntnis des spezifischen Erregers (wobei allerdings manches auch durch Analogieschlüsse mit ähnlichen Infektionen und durch deren Uebereinstimmung mit der epidemiologischen Praxis ergänzt werden kann). Innerhalb der Kenntnis des Erregers sind als Basis einer rationellen Prophylaxe hauptsächlich die biologischen Elemente von Bedeutung, insbesondere diejenigen, die sich auf das krankheitserregende Vermögen des Erregers, auf die Verhältnisse der Immunität und auf die Lebensbedingungen des Erregers innerhalb und außerhalb des infizierten Organismus beziehen, — während die Kenntnis der rein morphologischen Eigenschaften zwar von ausschlaggebender Bedeutung für die Diagnose und rechtzeitige Erkennung der Infektion ist, aber für die prophylaktischen Maßnahmen selbst relativ zurücktritt. So erklärt es sich, dass eine wirksame Prophylaxe gegen Seuchen existiert, deren Erreger mikroskopisch noch nicht nachgewiesen werden konnte, so z. B. gegen Blattern, Hundswut und Rinderpest; andererseits ist für die Malaria, deren Erreger morphologisch schon seit einer Reihe von Jahren aufs genaueste bekannt war, ein rationelles System der Bekämpfung erst in jüngster Zeit begründet worden, nachdem der Infektionsmodus und das Leben des Erregers außerhalb des menschlichen Körpers sicher erkannt worden.

Voraussetzung für eine rationelle Prophylaxe ist ferner, dass der spezifische Erreger auch die einzige und alleinige Ursache der gegebenen Infektionskrankheit ist. Auch dieser Nachweis ist für alle typischen Infektionskrankheiten in völlig einwandfreier Weise erbracht; die Thatsache, dass einige, klinisch scheinbar einheitliche Infektionskrankheiten, z. B. die Ruhr, in ätiologischer Beziehung in verschiedene Typen zerfallen (bakteritische und Amöbendysenterie), vermag natürlich hieran nichts zu ändern, indem es sich dann eben nicht um eine, sondern um mehrere verschiedene Infektionskrankheiten handelt, von denen für jede einzelne wieder das strenge Gesetz der Spezifität des Erregers gilt. Ebensowenig ist die ausschließliche ätiologische Bedeutung des Erregers durch die Thatsache erschüttert, dass der gleiche klinische Symptomenkomplex einer der bekannten Infektionskrankheiten gelegentlich auch durch andere Ursachen, sei es durch nichtspezifische Mikroorganismen (z. B. Streptokokkendiphtherie), sei es durch unorganisierte Agentien (Bild der Cholera bei Arsenvergiftung) hervorgerufen werden kann; in solchen Fällen zeigt dann aber ausnahmslos das epidemiologische Verhalten des Falles die spezifische Verschiedenheit der Erkrankung an; jedenfalls müssen wir an der unumstößlichen Thatsache festhalten, dass noch nie eine der bekannten typischen Infektionskrankheiten mit allen ihren charakteristischen Merkmalen in klinischer und epidemiologischer Hinsicht durch irgend ein anderes ätiologisches Moment verursacht worden ist als einzig und allein durch ihren spezifischen Erreger. — Am schwersten schien die ausschließliche ätiologische Bedeutung des pathogenen Mikroben durch die Feststellung bedroht, dass derselbe nicht nur in den Fällen der durch ihn verursachten Infektion, sondern auch bei völlig gesunden Personen, sei es mehr oder minder häufig und nur zu Epidemiezeiten (Cholera) oder sogar ganz regelmäßig (Pneumococcus auf der Mundschleimhaut, Eiterkokken in der Haut) gefunden wurde. Betreffs eingehender Würdigung dieser Thatsachen muss auf das Kapitel »Individuelle Disposition und Immunität« verwiesen werden; dieselben beweisen nichts weiter, als dass entweder die ursächliche Wirkung des Mikroben mehr oder weniger häufig durch die normalen Schutzvorrichtungen des Organismus gehemmt werden kann (Cholera), oder im anderen Fall (Pneumokokken und Eitererreger), dass die betreffenden Mikroben überhaupt nicht als Parasiten im lebenden Gewebe vorhanden waren, sondern nur als harmlose Epiphyten auf seiner Oberfläche schmarotzten. Jedenfalls ist die sogenannte »Krankheitsanlage« stets nur als negativer Begriff aufzufassen, d. h. als das Fehlen oder die Abschwächung der betreffenden normalen Schutzvorrichtungen. Die Annahme einer positiven oder gar spezifischen »Krankheitsanlage« für jede bestimmte Infektion, wobei diese Anlage wohl gar durch andere Agentien als den spezifischen Mikroben manifest gemacht werden könnte, und der Mikrob von seiner ursächlichen Stellung in die eines bloßen Begleiters (»Nosoparasiten«) herabgedrückt würde, ist gänzlich aus der Luft gegriffen und entbehrt jedes Beweises. Man sollte es kaum für möglich halten, dass gegenüber dem so sicheren und einwandsfreien Thatsachenmaterial, das die Lehre von der spezifischen und ausschließlichen Bedeutung der Infektionserreger als Ursache der betreffenden Krankheiten zu einer der am besten begründeten Theorieen der modernen Naturwissenschaft macht*), überhaupt noch solche Hypothesen wie der Nosoparasitismus, und bis in die neueste Zeit hinein, auftreten können; in der Regel werden sie auch von Autoren aufgestellt, die der Bakteriologie zu ferne stehen, um das überreiche Material genügend zu übersehen. — Von

*) Vergl. z. B. vom rein erkenntnistheoretischen Standpunkte aus die klassische Publikation R. Kochs, »Ueber die Aetiologie der Tuberkulose«.

einem anderen Standpunkt, nämlich von philosophischen Betrachtungen über den Begriff der Ursache ausgehend, hat HUEPPE[2] gegen unsere Auffassung der pathogenen Mikroben als einziger und ausschließlicher Ursachen der Infektionskrankheiten polemisiert. Hiergegen sei bemerkt, dass der Begriff von Ursache und Wirkung in der Lehre von den Infektionskrankheiten in genau derselben Bedeutung gebraucht wird, wie in allen anderen Zweigen der Naturwissenschaften; so z. B. ist der Tuberkelbacillus in genau analoger Weise die Ursache der Tuberkulose im menschlichen Organismus, wie der Dampf in der Lokomotive die Ursache der Bewegung. Philosophische Spekulationen über den Begriff der Ursache haben einen Sinn nur außerhalb und unabhängig von aller Erfahrung, nicht aber innerhalb des Gebietes der empirischen Thatsachen und in Gegenüberstellung eines Gebietes der Naturwissenschaften gegen alle übrigen; in dieser letzteren Hinsicht vermögen solche Erörterungen nur Unklarheit und Verwirrung zu stiften. Als Praktiker bezeichnen wir daher mit vollem Recht den spezifischen Erreger als die alleinige Ursache der betreffenden Infektionskrankheit.

Damit der spezifische Erreger im gegebenen einzelnen Falle seine Wirksamkeit äußern, d. h. die betreffende Infektionskrankheit hervorrufen könne, müssen eine ganze Reihe von Bedingungen erfüllt sein:

1. Vorhandensein einer Infektionsquelle, von der aus die Erreger produziert und in lebendem virulentem Zustand nach außen geliefert werden, ohne eine solche ist nach dem Vorangegangenen das Zustandekommen der betreffenden Krankheit undenkbar, und in der That hat die epidemiologische Erfahrung bestätigt, dass exotische Seuchen, die in einem Lande nicht endemisch sind, wie z. B. Cholera und Pest, nie autochthon daselbst entstehen, sondern stets von außen eingeschleppt werden. Die wichtigste Infektionsquelle ist für die weitaus größte Mehrzahl der menschlichen Infektionskrankheiten der erkrankte Mensch selbst bezw. seine Ausscheidungsprodukte, (auch bei Malaria, da die als Zwischenwirt fungierende Mücke in letzter Linie den Erreger auch wieder ganz ausschließlich aus den erkrankten Menschen beziehen kann, und folgerichtig die rationelle Prophylaxe, wie R. KOCH gezeigt hat, sich gegen den malariakranken Menschen selbst zu wenden hat). Neben dem (im klinischen Sinne) erkrankten Menschen sind dann als nicht minder wichtige Infektionsquellen die latenten Fälle zu nennen, wobei ein Individuum von völlig (oder doch scheinbar) normalem Befinden lebenskräftige Infektionserreger, zuweilen in ungeheurer Menge, in sich beherbergt und nach außen verstreut (»Choleraträger«). Nächst dem Menschen kommen als Infektionsquellen erkrankte Tiere in Betracht, teils nur gelegentlich bei spezifisch menschlichen Infektionskrankheiten (Ratten bei Pest), teils als ausschließliche Erzeuger des Virus bei den auf den Menschen übertragbaren Zoonosen (Rotz, Milzbrand, Hundswut). — Pflanzen kommen als Infektionsquellen relativ selten in Betracht (Aktinomyces auf Aehren, Milzbrandweiden). — Gegenüber der ganz überwiegenden Bedeutung der menschlichen und tierischen Infektionsquellen spielt unbelebte Natur eine relativ untergeordnete Rolle, wenigstens wenn wir mit dem Begriff der Infektiansquelle, wie soeben geschehen, das Kriterium der Produktion und Vermehrung des Erregers verbinden. Immerhin ist für einige Infektionskrankheiten die Infektionsquelle sogar ganz ausschließlich in der unbelebten Natur zu suchen, so für Tetanus und malignes Oedem im Boden, für Cholera infantum in verdorbener Milch u. s. w. Ferner kann insbesondere im Wasser gelegentlich nicht nur eine Konservierung, sondern eine Vermehrung gewisser pathogener Keime stattfinden, so

dass dann das Wasser nicht nur als Infektionsweg dient, sondern direkt zur Infektionsquelle wird (Cholera, WEILsche Krankheit).

2. Was die Infektionswege anlangt, auf denen das Virus von der Stätte seiner Erzeugung zum empfänglichen Organismus gelangt, so ist im wesentlichen eine direkte und eine indirekte Uebertragung zu unterscheiden. Ueber die Bedeutung beider Modi für die einzelnen Infektionskrankheiten und über die verschiedenen Wege, welche die indirekte Infektion in der Außenwelt nimmt, wolle man die Tabelle am Schluss des Kap. »Allg. Morphologie und Biologie« im I. Band vergleichen. Hier sei nur rekapituliert, dass für die indirekte Uebertragung lebende Wesen relativ selten in Betracht kommen (Uebertragung mittelst infizierter Hand, durch Fliegen), während Wasser, Nahrungsmittel und Gebrauchsgegenstände zahllose Chancen der indirekten Infektion darbieten und so den Kreis der Wirksamkeit einer ursprünglichen Infektionsquelle oft räumlich und zeitlich ins Ungemessene erweitern können; so kann durch Wäsche eines Cholera- oder Pestkranken die Seuche noch nach Wochen und in einem anderen Erdteil verbreitet werden. In solchen Fällen bezeichnet man wohl das Agens, welches den Ansteckungsstoff verschleppt hat, selbst als Infektionsquelle und es ist zuzugeben, dass die Trennung beider Begriffe (Infektionsquelle und Infektionsweg) in praxi mehr oder minder willkürlich wird. — Für die direkte Uebertragung können die Se- und Exkrete, sowie die »Tröpfcheninfektion« in Betracht kommen. Je andauernder und inniger der Kontakt mit den Kranken, desto mehr steigen die Chancen für die direkte Infektion; bei manchen Krankheiten (Lepra) kommt eine solche wohl nur bei dauerndem Zusammenleben vor. — In anschaulicher Weise hat M. NEISSER[3] die verschiedenen Infektionswege für eine Anzahl von Infektionskrankheiten in Form eines graphischen Schemas dargestellt.

3. Der Ansteckungsstoff, der nun auf dem einen oder anderen Wege von der Stätte seiner Erzeugung zum empfänglichen Individuum gelangt ist, muss, um seine Wirksamkeit zu entfalten, durch eine Eintrittspforte ins Innere des Organismus eindringen; vergl. Bd. I, Kap. 2.

4. Das Virus muss in einer genügenden Menge und von genügend starkem Virulenzgrad sein.

5. Der Organismus muss für die betreffende Infektion empfänglich sein.

Der Kausalnexus, der zum Zustandekommen einer Infektion führt, setzt sich also aus folgenden notwendigen Elementen zusammen: Infektionsquelle, Transportweg, Eingangspforte, Menge und Qualität des Virus, Empfänglichkeit des Organismus. Wenn auch nur ein einziges Glied dieser Kette fehlt, so kann die Infektion nicht zustande kommen. A priori ist es für den Effekt also ganz gleichgiltig, wo die prophylaktischen Maßnahmen einsetzen, vorausgesetzt nur, dass der Erreger an irgend einer Stelle seiner Laufbahn wirksam bekämpft wird. Auf den ersten Blick hin erscheint es am zweckmäßigsten und einfachsten, die Maßnahmen entweder nur am Anfang oder am Schluß dieser Laufbahn einsetzen zu lassen, d. h. entweder die Quellen der Infektion vollständig zu vernichten oder den Organismus für die Infektion unempfänglich zu machen; leider stellen sich einer solchen Vereinfachung des Verfahrens meist die Schwierigkeiten in der Praxis und die Unvollkommenheit unserer Mittel (besonders betreffs der Maßnahmen gegen die Empfänglichkeit des Organismus) hindernd entgegen. Es ist daher sicherer, die Maßnahmen nicht nur an einer einzelnen Stelle einzusetzen, sondern den Kampf mit dem Erreger aufzunehmen, wo auch immer man seiner habhaft werden kann. Andererseits freilich muss man sich auch vor

unnützer Zersplitterung seiner Kräfte und Mittel hüten und nicht jeder theoretisch denkbaren, weit entfernten Möglichkeit nachlaufen wollen; stets müssen die wesentlichen Punkte im Auge behalten und auf sie alle Massnahmen konzentriert werden. Welche Punkte nun als wesentlich in Betracht kommen, das ist sehr verschieden je nach der Natur der verschiedenen Krankheit, und auch bei der gleichen Infektion je nach den äußeren Umständen und je nach dem Ziel, das sich die Bekämpfung der Krankheit zu stecken hat. So erklärt es sich, dass die gleiche Infektion von verschiedenen Gesichtspunkten aus und mit sehr verschiedenen Mitteln doch mit Erfolg bekämpft werden kann. So wird z. B. eine Person, die sich nur vorübergehend in einer Malariagegend aufhält, vortrefflich sich gegen Malaria durch prophylaktischen Chiningebrauch schützen, während ein anderer, der dauernd an einem Malariaort zu leben gezwungen ist, nebenbei vielleicht ein mückensicheres Haus konstruiert und eventuell versucht, die Mücken und ihre Brutstätten zu vernichten, wo dies mit Erfolg möglich ist; endlich die Sanitätsbehörden werden sich mit diesen, zu rein individuellem Schutz getroffenen Maßnahmen nicht begnügen, sondern nach dem Vorgang R. Kochs, behufs Ausrottung der Malaria im ganzen Lande, auf möglichst vollständige Auffindung aller Malariakranken und deren systematische Chininbehandlung dringen. — Bei manchen Infektionskrankheiten tritt eine einzelne Maßregel ganz beherrschend in den Vordergrund, so bei Variola die Erreichung des Impfschutzes; bei anderen, insbesondere bei der Tuberkulose, müssen Maßnahmen auf den verschiedensten Gebieten zusammenwirken (Verhütung der Ausstreuung des Sputums, persönlicher Schutz gegen Tröpfcheninfektion, soziale Maßnahmen), um zum Resultat zu gelangen. — Maßnahmen, die sich gegen die Infektionsquelle richten, sind z. B.:

Vernichtung der Erreger innerhalb des infizierten Organismus, ohne Schädigung des letzteren (Chinintherapie bei Malaria);

Vernichtung der Erreger samt dem sie beherbergenden Organismus (Tötung von Tieren, die mit Rotz, Wut, Milzbrand affiziert sind; Bekämpfung der Rindertuberkulose);

Vernichtung bezw. Desinfektion der infektiösen Abgänge des Kranken;

Fernhaltung von exotischen Seuchen durch Quarantänen;

Maßnahmen, die sich gegen die Transportwege der Infektion richten, z. B. Isolierung der Kranken in besonderen Spitälern; Krankentransport in besonderen Ambulanzen;

Wohnungsdesinfektion;

Maßnahmen gegen Handel mit Lumpen und anderen verdächtigen Effekten u. s. w.

Maßnahmen an den Eintrittspforten der Infektion fallen meist in das Gebiet der individuellen Prophylaxe, z. B. Schutz kleinster Wunden vor Infektion, Schutz gegen »Tröpfcheninfektion«; aber auch die Antisepsis und Asepsis des Chirurgen gehört hierher. Maßnahmen gegen Virulenzgrad und Menge des Virus fallen meist mit den bisher genannten zusammen, da es fast immer leichter ist, das infektiöse Agens ganz fernzuhalten, als es in qualitativer oder quantitativer Hinsicht zu beeinflussen; immerhin giebt es eine Krankheit, bei der die einzig mögliche Prophylaxe im Großen sich ausschließlich gegen die Menge des Virus wendet: bei der Cholera infantum ist nach Flügge[4] die vollständige Vernichtung der in der frischen Kuhmilch stets nur vereinzelt vorhandenen Keime praktisch unausführbar und auch unnötig, weil erst Ein-

führung einer sehr großen Menge derselben die toxischen Erscheinungen hervorruft; dagegen ist es leicht, diese letztere Möglichkeit durch Kochen der Milch zu verhindern.

Maßnahmen gegen die Empfänglichkeit des Organismus sind einerseits spezifische Schutzimpfungen, andererseits Stählung des Körpers und Erhöhung seiner Resistenz durch hygienische Lebensweise, soziale Maßnahmen u. s. w.

Im folgenden sollen die allgemein prophylaktischen Maßnahmen gegen Infektionskrankheiten systematisch abgehandelt werden, wobei wir als praktisches Einteilungsprinzip das Kriterium benutzen, in welchem Gebiete menschlicher Thätigkeit die Maßnahmen zur Ausführung zu gelangen haben. Hiernach gelangen zunächst zur Besprechung die direkten Maßnahmen gegen die Verbreitung der Infektion durch den erkrankten Menschen und seine infizierte unmittelbare Umgebung; hierbei finden zweckmäßig die Maßnahmen zur Abwehr der Einschleppung exotischer Seuchen einerseits und die Bekämpfung der Seuchen im Inland andererseits getrennte Behandlung. Sodann ist zu erwägen, wie durch zielbewußte individuelle Prophylaxe dem Eindringen der Erreger in den Organismus vorzubeugen sei; ferner, inwieweit Schutzmaßregeln, die sich gegen die Empfänglichkeit des Organismus richten, von Erfolg gekrönt sein können; endlich gar, ob nicht innerhalb des infizierten Organismus selbst gegenüber dem schon eingedrungenen Feind noch wirksame Maßregeln möglich sind. Schließlich ist die Bekämpfung der Infektionserreger außerhalb des Organismus, und zwar sowohl in Tieren, die zu ihrer Verbreitung beitragen können, als in der unbelebten Natur zu besprechen.

Litteratur.

[1] R. Koch, Mitteil. a. d. Kais. Ges. Amt, Bd. 2. — [2] Hueppe, Naturwissenschaftl. Einführung in die Bakteriologie. Wiesbaden 1896. — [3] M. Neisser, Zeitschrift f. Hyg., Bd. 27, 1898 (Habilit.-Schrift). — [4] Flügge, ebd., 1894.

B. Fernhaltung exotischer Infektionskrankheiten.

(Internationale Abmachungen und Quarantänen.)

I. Allgemeines über Abwehr exotischer Seuchen.

Das radikalste Mittel zur Verhütung einer Infektionskrankheit wäre sicherlich die vollständige Fernhaltung der spezifischen Erreger. Bei der großen Mehrheit der Infektionskrankheiten müssen wir leider von vornherein auf die gründliche Ausführbarkeit dieses Prinzips verzichten, nämlich bei allen endemischen Infektionen (Tuberkulose, Abdominaltyphus, Diphtherie, Masern, Scharlach, venerische Erkrankungen, Malaria u. s. w.), indem hier einerseits das Virus zu weit verbreitet ist und häufig an jedem einzelnen bewohnten Orte Gelegenheit zur Ansteckung vorhanden sein kann, und andererseits auch nur eine vollständige Kenntnis aller vorkommenden Krankheitsfälle praktisch vorläufig ganz unmöglich ist. Sehr wohl hingegen kommt die Fernhaltung der Infektionsquellen in Betracht für spezifisch exotische Krankheiten, die in den meisten Ländern (und besonders in den civilisierten Staaten) nur ausnahmsweise, und auch da nachweislich immer

nur auf eine Einschleppung hin, nie aber autochthon entstehen, — während sie für gewöhnlich auf einige außereuropäische Seuchenherde beschränkt bleiben. Der Umstand ferner, dass diese exotischen Seuchen bei ihrem Auftreten in Europa (besonders in früherer Zeit, da ein rationelles System der Prophylaxe noch völlig fehlte) meist in schreckenerregender Weise wüteten und neben ungeheuren Verlusten an Menschenleben noch unermesslichen wirtschaftlichen Schaden stifteten, alles das musste um so mehr zu rigorosen Maßnahmen einer absoluten Fernhaltung der Seuche vom eigenen Lande gebieterisch drängen, je weniger eine wirksame Bekämpfung der einmal erschienenen Seuche im Inland möglich war.

Als exotische Seuchen in dem soeben bezeichneten Sinne gelten für alle Länder Europas Pest, Cholera und Gelbfieber; dieselben haben auch noch das praktisch wichtige gemeinsame Merkmal, dass ihre ursprünglichen Herde, bei dem gegenwärtigen Stande des Weltverkehrs mit Europa nur oder doch fast ausschließlich auf dem Seewege Verbindung haben, — ein Umstand, der den Abwehrmaßregeln Europas gegenüber diesen drei Seuchen eine ganz charakteristische gemeinsame Eigenart gegeben hat, die gerade das Thema des vorliegenden Kapitels bildet.

Um kurz die endemischen Herde dieser drei exotischen Seuchen zu nennen, so ist das Gelbfieber in Zentral- und Südamerika heimisch, während Pest und Cholera in Indien und im fernen Osten zu Hause sind; für letztere beide Seuchen ist ferner Arabien, wo die Pilgerfahrt zu den heiligen Stätten des Islams jährlich Tausende von Personen der ganzen muhammedanischen Welt unter den fragwürdigsten hygienischen Bedingungen vereinigt, ein gefürchtetes Verbindungsglied zwischen den Seucheherden des fernen Ostens einerseits und Europa nebst den Mittelmeerländern andererseits. Wir finden daher, dass alle internationalen Abmachungen zur Abwehr von Pest und Cholera stets die Pilgerfahrt nach Mekka eingehend berücksichtigen.

Bevor wir uns zur Besprechung und Kritik des gegenwärtigen Abwehrsystems dieser exotischen Seuchen wenden, seien noch kurz zwei Punkte erwähnt. Zunächst sei nochmals daran erinnert, dass die jetzt geltenden Abwehrmaßregeln zum großen Teil darauf basiert sind, dass der Verkehr mit den außereuropäischen Seuchenherden wesentlich auf dem Seewege erfolgt; hierin dürfte aber schon in den nächsten Jahren eine erhebliche Wandlung zu Gunsten des Landverkehrs eintreten, je mehr die europäisch-asiatischen Bahnverbindungen (transsibirische Bahn, Bagdadbahn, russisch-indischer und russisch-persischer Grenzverkehr) ausgestaltet werden; hat doch schon der letzte große Seuchenzug der Cholera den Landweg über Persien und Russland eingeschlagen. Es bedarf keiner Erwähnung, dass diese Verbindungen auf dem Landwege sehr viel unvollkommener kontrollierbar und rascher sein werden als die gegenwärtigen Transportwege zur See. Schon diese Erwägungen müssen uns dazu führen, den Quarantänemaßregeln keine ausschließliche oder auch nur präponderierende Rolle zuzuweisen, sondern vielmehr das wahre Heil in einer wirksamen Bekämpfung der Seuche im Inland zu suchen. — Zweitens, wenn auch für ganz Europa nur Gelbfieber, Pest und Cholera als exotische Seuchen in Betracht kommen, so sind für einige Länder mit besonders entwickelter Civilisation (speziell für Deutschland) schon jetzt noch einige andere Infektionen als ausschließlich exotischen Ursprungs anzusehen, so z. B. Recurrens, Flecktyphus,

Pocken und Lepra; gegen diese Krankheiten (die übrigens in Deutschland fast ausschließlich auf dem Landwege einbrechen) sind daher besondere Maßnahmen gerechtfertigt, und das Bestreben der Gesundheitsbehörden muss dahin gehen, die Seuche nicht nur am Orte zu bekämpfen und zu ersticken, sondern sie gänzlich und dauernd aus dem Lande zu bannen. Die genannten Infektionen (mit Ausnahme von Recurrens) fallen denn auch unter die Bestimmungen des Reichsseuchengesetzes vom 30. Juni 1900[1], während für endemische ansteckende Krankheiten bisher im Deutschen Reich leider noch keine einheitlichen Bestimmungen vorgesehen sind.

II. Das ursprüngliche Quarantänesystem,

wie es zuerst im 15. Jahrhundert in den Mittelmeerhäfen gegen Provenienzen aus pestverseuchten Häfen des Orients angewandt wurde und sich bis gegen Mitte des 19. Jahrhunderts allenthalben erhalten hatte, bestand darin, dass sämtliche Schiffe und Passagiere — ohne Rücksicht darauf, ob unter denselben wirklich Fälle der Seuche vorgekommen waren oder nicht, einfach nur auf Grund ihrer Provenienz aus einem infizierten Hafen bezw. infizierten Lande — auf längere Zeit (früher meist 40 Tage; daher der Name »Quarantäne«!) im Ankunftshafen in besonderen Anstalten oder auch an Bord zurückgehalten und ärztlich beobachtet wurden, bis man sich des dauernd guten Gesundheitszustandes derselben versichert zu haben glaubte. In Brasilien, welches den internationalen Sanitätskonventionen nicht beigetreten ist, haben sich diese mittelalterlichen Gebräuche bis in die neueste Zeit erhalten und wurden sogar Schiffe mit Pest- oder Cholerakranken an Bord überhaupt nicht in die Quarantänestationen zugelassen, sondern mit Gewalt zur Umkehr gezwungen (Nocht[2]); vergl. auch über Quarantäneschwierigkeiten in Brasilien bei Oberndorfer[2a], in Argentinien bei C. Fränkel[2b]. In Europa sah man sich von Mitte des 19. Jahrhunderts an infolge des wachsenden Verkehrs und der enormen Beeinträchtigung der Handelsinteressen genötigt, an Reformen zu denken. Es kamen eine Reihe von internationalen Sanitätskonferenzen zustande, deren Geschichte u. a. von Proust[3] und Kobler[4] eingehend geschildert worden ist. Hier kann die Entwicklung dieser komplizierten und noch dazu mit politischen Interessen vielfach verquickten Verhältnisse nur in ihren großen Zügen angedeutet werden. Schon die Konferenzen von Paris (1851 und 1859), sowie von Konstantinopel (1866) betonten die Notwendigkeit, an Stelle der bisherigen mehr oder minder willkürlichen Maßregeln eine einheitliche Regelung auf wissenschaftlichen Prinzipien eintreten zu lassen; von durchaus modernem Geiste war dann ferner die auf der Wiener Konferenz (1874) zum ersten Mal gestellte Forderung, dass das Schicksal eines Schiffes nicht, wie bisher, von seiner Provenienz abhängen solle, sondern dass der Ausfall der ärztlichen Untersuchung im Ankunftshafen für die zu treffenden Maßnahmen entscheidend sei; nur die Kranken seien zurückzuhalten, während die Gesunden möglichst bald zum freien Verkehr zugelassen werden müssten. Diese Forderung trifft den Kern der Sache; mit Recht hebt Nocht[2] hervor, dass, bei der gegenwärtigen Massenhaftigkeit und Geschwindigkeit des Weltverkehrs, Quarantäneanstalten, die unterschiedslos für alle Provenienzen eines verseuchten Gebietes angewendet werden sollten, in riesigem Maßstabe angelegt sein müssten und ungeheure Summen verschlingen würden, wenn nicht die ganze Sache zur leeren Formalität ausarten oder gar die Quarantäneanstalten selbst zu Seucheherden werden sollen; die Undurchführbarkeit solcher Maßnahmen für die praktischen Verhältnisse des Weltverkehrs liegt hiernach

auf der Hand. Erst die Venediger Konferenz von 1892 brachte jedoch die offizielle gesetzliche Anerkennung dieses Prinzips durch eine zwischen den europäischen Vertragsstaaten abgeschlossene Sanitätskonvention; je nach dem Ausfall der ärztlichen Visite im Ankunftshafen ist das Schiff entweder rein (»indemne«), wenn weder bei der Abreise noch während der Fahrt Fälle der Seuche an Bord vorgekommen sind; oder verdächtig (»suspect«), wenn zwar solche Fälle sich ereignet haben, jedoch nicht innerhalb der letzten Tage vor der Ankunft, wobei die freie Periode zwischen dem letzten Fall und der Ankunft des Schiffes länger sein muss als das Maximum der Inkubationsperiode der betreffenden Seuche beträgt; oder verseucht (»infecté«), wenn das Schiff entweder Fälle der Seuche an Bord hat oder solche innerhalb der letzten Tage an Bord gehabt hat, so dass zwischen dem letzten Fall und der Ankunft noch nicht die Zeit der Inkubationsdauer verstrichen ist und demnach die Möglichkeit des Vorhandenseins neuer latenter noch im Inkubationsstadium befindlicher Fälle gegeben wäre. Dieses Maximum der Inkubationszeit wurde in den folgenden Konferenzen für Cholera auf 5, für Pest auf 11 Tage festgelegt. Von wichtigen neuen Prinzipien, die in den späteren Konferenzen zur Annahme gelangten, sei noch folgendes hervorgehoben. Die Dresdener Konferenz (1893), die sich im wesentlichen mehr mit den Maßnahmen zu Lande und im Grenzverkehr befasste, sprach zuerst die Notwendigkeit einer obligatorischen internationalen Anzeige jedes konstatierten Seucheausbruchs (auch eines einzelnen Falles) aus; ferner begründete sie die für eine Entwicklung der ganzen Quarantänefrage im liberalen Sinne so überaus folgenschwere Unterscheidung zwischen »Beobachtung« (observation) und »Ueberwachung« (surveillance), wobei die letztere, d. h. ärztliche Aufsicht ohne Beschränkung des Aufenthaltsortes, für unverdächtige Passagiere an Stelle der Internierung in ärztlichen Beobachtungsstationen weiteste Anwendung finden sollte. Die Pariser Konferenz[5] von 1894 beschäftigte sich hauptsächlich mit der Frage der muhammedanischen Pilgerfahrt; endlich die letzte Konferenz (Venedig 1897[6]) trug den inzwischen über die Pest gemachten Erfahrungen Rechnung und vervollständigte die früher lediglich auf den Schutz gegen Cholera zugeschnittenen Maßregeln in entsprechender Weise; jedoch ist die neue Venediger Sanitätskonvention noch nicht endgiltig ratifiziert und von einer Reihe von Mächten nur ad referendum angenommen.

III. Der jetzige Stand der Maſsnahmen,

soweit für eine allgemeine Prophylaxe von Interesse, lässt sich folgendermaßen zusammenfassen:

a) Allgemeine Grundsätze.

1. Als Basis der internationalen Seuchenprophylaxe ist die obligatorische Anzeige zwischen den Vertragsstaaten anerkannt; die Meldung der ersten Fälle erfolgt telegraphisch, später werden regelmäßige Seuchenberichte veröffentlicht. Auch steht es jedem Staate frei, sich seitens eines infizierten Nachbarlandes einen besonderen Nachrichtendienst zu schaffen. Die pünktliche Erfüllung der internationalen Anzeigepflicht liegt übrigens im eigenen Interesse eines verseuchten Landes; je sorgfältiger alle Maßnahmen getroffen werden und je mehr die Meldungen über Auftreten und Stand der Seuchen wirklich Zutrauen verdienen, desto eher werden andere Staaten geneigt sein, im Verkehr alle unnötigen Beschränkungen zu vermeiden und die Quarantänemaßnahmen auf das geringste Maß einzuschränken; umgekehrt ist eine

ungenügende und unzuverlässige Berichterstattung geeignet, Misstrauen und verschärfte Abwehrmaßregeln seitens anderer Staaten hervorzurufen. Früher hat man viel Wert auf die Schaffung eines ständigen internationalen Seuchenkomitees gelegt (zuerst in Wien 1874 vorgeschlagen); doch ist ein solches Institut nie zustande gekommen und übrigens auch bei dem heutigen Stand des internationalen Nachrichtendienstes durchaus überflüssig.

2. Die Quarantänemaßregeln erstrecken sich nicht auf das ganze Land, dem das verseuchte Gebiet angehört, sondern nur auf dieses letztere (»circonscription territoriale contaminée«). Als verseuchtes Gebiet wird dabei dasjenige bezeichnet, in welchem Fälle der Seuche behördlich konstatiert worden sind; zehn Tage nach Konstatierung des letzten Falles (wobei die ordnungsmäßige Ausführung von Desinfektionsmaßregeln vorausgesetzt ist) erlöscht diese Bezeichnung und wird das betreffende Gebiet wieder zum freien Verkehr zugelassen. Desgleichen werden Provenienzen, die mindestens fünf Tage vor dem Ausbruch der Seuche den betreffenden Hafen verlassen haben, als unverdächtig bezeichnet.

b) Seequarantänen.

3. Die Maßnahmen müssen schon vor und bei der Abfahrt eines Schiffes aus einem verseuchten Hafen beginnen. Zunächst ist die gesamte Besatzung des Schiffes incl. sämtlicher Passagiere vor der Abfahrt auf ihren Gesundheitszustand ärztlich zu untersuchen; Personen mit verdächtigen Krankheitssymptomen werden von der Einschiffung ausgeschlossen. Ferner werden die schmutzige Wäsche und sonstige infektionsverdächtige zum persönlichen Gepäck gehörige Gegenstände vor der Einschiffung desinfiziert; bezüglich letzterer kann man sich dabei im allgemeinen auf die Passagiere dritter Klasse und die Schiffsbesatzung beschränken; hat doch die Erfahrung vielfältig gezeigt, dass Angehörige der wohlhabenderen Klassen für die Verbreitung von Cholera und Pest (ganz besonders gilt dies für letztere!) so gut wie gar nicht in Betracht kommen. Betreffend Warenverkehr siehe unten! — Das Schiff selbst muss vor der Abfahrt ordentlich gereinigt und mit tadellosem Trinkwasser von durchaus unverdächtiger Provenienz versehen sein.

4. Die Maßnahmen während der Ueberfahrt erstrecken sich namentlich auf allgemeine Reinlichkeit sowie auf Herrichtung geeigneter Isolierräume und Beobachtung von Desinfektionsvorschriften bei Vorkommen eines verdächtigen Krankheitsfalles. Für gewisse Kategorieen von Schiffen (Pilger- und Auswandererschiffe; vergl. weiter unten!) ist das Vorhandensein eines Schiffsarztes und eines zuverlässigen Dampfdesinfektionsofens obligatorisch; in jedem Falle haben Schiffe, denen beides fehlt, bei Verdachtsgrund oder bei Ausbruch der Seuche an Bord, im Ankunftshafen eine härtere Behandlung zu gewärtigen; vergl. insbesondere die Bestimmungen über den »transit en quarantaine« durch den Suezkanal![7]

5. Die Maßnahmen im Ankunftshafen sind prinzipiell verschieden, je nach dem Ausfall der ärztlichen Untersuchung (vergl. oben). Unverdächtige Schiffe werden nach günstigem Ausfall der ärztlichen Visite sogleich zum freien Verkehr zugelassen (»libre pratique«), — im Verkehr mit oder von außereuropäischen Ländern jedoch nur dann, wenn die Ueberfahrt mindestens zehn Tage resp. fünf Tage (d. h. die

für Pest bezw. Cholera in maximo angenommene Inkubationsperiode) gedauert hat; bei kürzerer Ueberfahrtszeit sind die an dieser Frist fehlenden Tage in Quarantäne zu ergänzen. In Ausnahmefällen (Pilger- und Auswandererschiffe, sowie beim Vorhandensein irgend welcher Verdachtsmomente u. s. w.) kann jedoch nach Ermessen der Behörde des Ankunftshafens auch gegen die sog. »unverdächtigen« Schiffe das gleiche Verfahren ganz oder teilweise angeordnet werden, wie gegen »verdächtige« Schiffe; besonders häufig werden die auf das Kielwasser und die Erneuerung des Trinkwassers bezüglichen Maßnahmen angewandt (in deutschen Häfen auch gegenüber allen reinen aus pestinfizierten Ländern herkommenden Schiffen obligatorisch).

Ferner wird unter allen Umständen, auch bei reinen Schiffen, vor Erteilung der »libre pratique« die Desinfektion derjenigen Teile des aus den verseuchten Häfen stammenden Reisegepäcks vollzogen, die nach Ermessen des beamteten Arztes als infektionsverdächtig erscheinen (schmutzige Wäsche, getragene alte Kleider u. s. w.).

Gegenüber verdächtigen Schiffen kommen in europäischen Ankunftshäfen folgende Maßnahmen zur Anwendung: Aerztliche Visite, Desinfektion sämtlicher von Pest- oder Cholerakranken bewohnt gewesener Räume, wobei die Gesundheitsbehörde jedoch auch eine ausgedehntere Desinfektion anordnen kann; Desinfektion sämtlicher schmutzigen Wäsche, sowie aller sonstigen Gegenstände; Entleerung des Kielwassers, des Wasserballastes und des Trinkwasservorrats nach vorgängiger Desinfektion und Aufnahme frischen durchaus unverdächtigen Trinkwassers. Ferner sind Passagiere und Schiffsmannschaft einer der Länge der Inkubationszeit entsprechenden Ueberwachung (bei Pest nicht über 10, bei Cholera nicht über 5 Tage) zu unterwerfen; während dieser Zeit ist das Anlandgehen der Mannschaft möglichst zu beschränken; den Passagieren steht es frei, die Weiterreise sofort anzutreten, doch werden sie dann am Reiseziel durch die Polizeibehörden einer ärztlichen Ueberwachung unterzogen.

Gegenüber verseuchten Schiffen kommen außer diesen Maßnahmen noch die folgenden in Anwendung: Die noch an Bord befindlichen Pest- oder Cholerakranken werden ausgeschifft und in einem Isolierspital untergebracht; etwaige Leichen werden unter allen Kautelen bestattet. Die übrigen Personen können, je nach Ermessen der Gesundheitsbehörde, entweder nur einer Ueberwachung ohne Beschränkung des Aufenthaltsorts, oder aber einer Internierung und Observation in der Quarantäneanstalt (»Lazarett«) untergebracht werden; vgl. über Quarantäneanstalten bei RUPPEL [16].

Letztere Maßnahme wird namentlich gegenüber solchen Personen in Anwendung kommen, von denen nach Maßgabe der Verhältnisse (ungenügende Isolierung des Kranken an Bord während der Reise u. s. w.) anzunehmen ist, dass sie der Infektion in besonderer Weise ausgesetzt gewesen sind. In keinem Falle darf die Ueberwachung oder Observation länger als 10 Tage bei Pest, bezw. länger als 5 Tage bei Cholera andauern. Vergl. auch die für das Deutsche Reich geltenden »Vorschriften [7] betreffs gesundheitspolizeilicher Kontrolle von Seeschiffen«.

6. Außer diesen im europäischen Ankunftshafen zu treffenden Maßnahmen hat man nun gegenüber den aus Arabien, Indien und dem fernen Osten (d. h. den endemischen Heimstätten von Pest und Cholera) herkommenden Schiffen, die sämtlich den Suezkanal passieren müssen, an diesem letzteren

noch eine weitere Schutzwehr für Europa (und gleichzeitig Aegypten, das ja das natürliche Bindeglied zwischen Europa und den vorgenannten Ländern bildet) zu errichten gesucht. Diesem Zwecke dienen die Quarantäneanstalten im Roten Meer (»Mosesquellen« für Passagierverkehr, El Tor für Pilger), die unter der Autorität einer in Alexandrien residierenden ägyptisch-internationalen Behörde, des sogenannten »Conseil sanitaire, maritime et quarantenaire d'Egypte« stehen. Ueber die Organisation dieser Behörde vergl. KOCH-GAFFKYS[8] Cholerabericht, sowie die eingehende Monographie von BÉRARD[9] und einige Notizen bei GOEBEL[10]; vergl. auch die vom Conseil erlassenen Cholera- und Pestreglements[7] und die Protokolle der beiden internationalen Sanitätskonferenzen zu Venedig 1892 und 1897. Jedes Schiff, welches den Suezkanal passieren will, wird vorher einer genauen ärztlichen Visite unterworfen; die Behandlung des Schiffes richtet sich sowohl nach dem Ausfall dieser Visite als auch nach dem hygienischen Zustand des Schiffes, insbesondere danach, ob Arzt und Desinfektionsapparat an Bord vorhanden sind oder nicht. Verseuchte Schiffe landen in jedem Falle ihre Pest- bezw. Cholerakranken in der Quarantänestation, wo dieselben in einem Isolierspital untergebracht werden. Sämtliche Teile des Schiffes, die mit dem Kranken in Berührung gekommen sind, werden gründlich desinfiziert, desgleichen die schmutzige Wäsche oder sonstige als infiziert zu erachtende Gebrauchsgegenstände der Passagiere und der Besatzung. Die übrigen Insassen des Schiffes werden entweder sämtlich (bei Schiffen ohne Arzt und Desinfektionsapparat) am Lande in besonderen Räumen in Quarantäne gehalten, oder (falls Arzt und Desinfektionsapparat an Bord vorhanden) es werden nur die »verdächtigen Personen«, d. h. solche, die mit den Kranken in Berührung gekommen waren, an Bord oder an Land einer Beobachtung unterzogen. Die Dauer dieser Observation darf bei Pest 10 Tage, bei Cholera 5 Tage keinesfalls überschreiten, wobei der Anfang dieser Periode vom Datum des Auftretens des letzten Krankheitsfalls an Bord gerechnet wird. Nach Erledigung dieser Observation (bezw. bei Ausschiffung der »verdächtigen Personen« sogleich) wird das verseuchte Schiff zum »transit en quarantaine« durch den Suezkanal zugelassen; vergl. über die dabei behufs Vermeidung jeglichen Kontakts zwischen dem Schiff und dem Kanalufer angewandten Maßregeln den Text der 1897er Konvention von Venedig. Reine Schiffe und solche verdächtige Schiffe, die mit Arzt und Desinfektionsapparat versehen sind, werden gleichfalls sofort zum transit en quarantaine zugelassen; verdächtige Schiffe ohne Arzt und Desinfektionsapparat müssen erst an der Quarantänestation anhalten, um daselbst der ärztlichen Revision der Schiffsinsassen und der Desinfektion der schmutzigen Wäsche sowie sonstiger infektionsverdächtiger Gegenstände unterzogen zu werden.

c) Pilgerverkehr.

7. In engster Beziehung zu dem soeben Besprochenen steht die Frage der Ueberwachung der muhammedanischen Pilgerfahrt. Außer der Türkei und Aegypten sind noch insbesondere Russland, Oesterreich (bosnische Pilger!) und Frankreich (algierische Pilger!) einer Seucheneinschleppung durch rückkehrende Pilger ausgesetzt. In richtiger Würdigung der von den Pilgerstätten aus permanent drohenden Seuchengefahr und andererseits der großen Schwierigkeiten, womit die sachgemäße Ausführung hygienischer Maßnahmen bei solch undisziplinierten und fanatischen Massen, welche die Pilger zusammensetzen, zu kämpfen hat, sind von den Sanitätskonferenzen (Paris 1894 für Cholera, Venedig 1897 für Pest) für die Ueberwachung der Pilger besonders strenge Ausnahmebestimmungen erlassen worden, und sind insbesondere auch

die für Pilger bestimmten Quarantäneanstalten an Orte gelegt worden, wo sie ganz isoliert und leicht der Kontrolle zugänglich sind. Die Maßnahmen beginnen bereits bei der Abreise der Pilger aus ihrer Heimat; vor der Abreise aus einem verseuchten Lande (bezw. an Bord) werden die Pilger einer strengen mehrtägigen Observation und Desinfektion aller verdächtigen Effekten unterworfen, um die Einschiffung von infizierten Personen oder Gegenständen zu verhindern; behufs leichterer Kontrolle stehen in Britisch- und Niederländisch-Indien nur eine sehr beschränkte Anzahl (1—2) von Hafenplätzen den Pilgern zur Abreise offen. Pilger, die sich nicht über den Besitz der zur Pilgerfahrt erforderlichen Geldmittel ausweisen können, werden abgewiesen. Sehr zweckmäßig ist auch die in Aegypten übliche Maßregel, wonach jeder Pilger bei der Abreise einen Pass erhält, auf dem insbesondere seine genaue Adresse vermerkt ist; kein Pilger, der sich nicht bei der Rückkehr durch diesen Pass als in Aegypten ansässig ausweisen kann, darf in Aegypten landen; auf diese Weise wird in wirksamster Weise verhindert, dass sich nicht Pilger, teils wegen Mittellosigkeit, teils aus Unlust an regelmäßiger Arbeit, monatelang als obdachlose Vagabunden herumtreiben und zur Verbreitung aller möglichen Arten ansteckender Krankheiten beitragen. — Für Pilgerschiffe sind strenge Vorschriften erlassen, insbesondere was Anwesenheit von Arzt und Dampfdesinfektionsapparat, Maßregeln gegen Ueberfüllung der Räume, Vorsorge für unverdächtiges Trinkwasser und genügende Ernährung der Pilger, Reinlichkeitsbestrebungen und hinreichende Isolierungs- und Hospitalräume betrifft: doch stößt die Durchführung dieser Maßregeln wegen ungenügender Zwangs- und Strafmaßregeln gegen die Kapitäne und Rheder auf große Schwierigkeiten. — Die Pilgerquarantäneanstalten im Roten Meere haben einen doppelten Zweck; zunächst sollen sie bei der Hinfahrt eine Kontrolle über die Pilgerschiffe ausüben und das Eindringen der Seuche ins Hedjaz verhindern; für diesen Zweck ist für Schiffe aus Norden El Tor, für die Herkunft von Süden Kamaran bestimmt. Leider ist diese letztere Station, sowie die übrigen unter türkischer Verwaltung (»Conseil supérieur de santé de Constantinople«) stehenden Quarantänestationen im Roten Meer und im Persischen Golf keineswegs in der Verfassung, um dieser Aufgabe gerecht zu werden. Desto wichtiger ist für Europa und Aegypten die Kontrolle der rückkehrenden Pilger, die in El Tor stattfindet. Im Gegensatz zu dem früheren ungenügenden Zustand dieser Station, der zu einer Reihe von berechtigten herben Kritiken Anlass gegeben hat (Bitter[11], Karliński[12], Kaufmann[13], Lutsch[14]), ist in den letzten Jahren eine gründliche Reform durchgeführt worden, so dass El Tor jetzt geradezu eine Musteranstalt in großartigstem Stil darstellt, die bis 20 000 Pilger gleichzeitig aufzunehmen vermag und mit allen erforderlichen Einrichtungen und mit fachkundigem trefflich geleitetem Personal ausgestattet ist (vergl. auch das Urteil der Deutschen Pestkommission[15]). Die Station El Tor liegt an der Westküste der Sinaihalbinsel, auf der Landseite rings von Wüste umgeben und überdies durch Drahtgitter vom Hinterland völlig abgesperrt; diese Anordnung, in Verbindung mit den Schwierigkeiten der Landung, die nur an den dazu konstruierten Landungsbrücken möglich ist, verbürgen die völlige Isolierung des Lagers. Einmal gelandet, finden die Pilger keinen anderen Weg zum Inneren des Lagers offen als die Passage durch die in größten Dimensionen angelegte Desinfektionsanstalt, in der die »unreine« von der »reinen« Seite streng geschieden ist. Die Pilger müssen sich vollständig entkleiden und ein Bad (Dusche) nehmen; bei den Pilgern weiblichen Geschlechts wird diese Prozedur durch europäische Aerztinnen und Wärterinnen kontrolliert. Unterdessen werden Kleider und Effekten der Pilger im Dampfofen bezw. auf chemischem Wege desinfiziert. Die auf der »reinen«

Seite austretenden Pilger werden sodann in »Sektionen« verteilt, die voneinander durch Drahtgitter streng getrennt sind; bricht dann die Seuche in der einen oder anderen Sektion aus, so bleibt doch stets die Ansteckung lokalisiert, und es ist nicht sogleich das ganze Lager infiziert. Die Zeit, welche die Pilger in diesen Sektionen in strenger Quarantäne unter beständiger ärztlicher Aufsicht zuzubringen haben, richtet sich zunächst danach, ob die Pilgerschaft als verseucht (»brut«) oder als unverdächtig (»net«) deklariert worden ist, d. h. ob im Hedjaz Fälle von Cholera oder Pest vorgekommen sind oder nicht; diese Erklärung erfolgt durch den internationalen Gesundheitsrat in Alexandrien, der sich über den Gesundheitszustand im Hedjaz durch einen jedes Jahr eigens dorthin gesandten Delegierten vergewissert. Auch bei Abwesenheit jeden Verdachts (»pélérinage net«) werden doch stets in El Tor die oben genannten Desinfektionsmaßregeln ausgeführt und überdies die Pilger nachträglich 3 Tage in Quarantäne gehalten; im Falle von »pélérinage brut« erhöht sich die Dauer der Quarantäne auf 18 Tage, und kommt in einer Sektion ein Fall vor, so muss die ganze Sektion (nach geeigneten Desinfektionsmaßregeln) die Quarantäne von neuem beginnen, bis 18 Tage nach dem Zeitpunkt der Isolation des letzten Falles verstrichen sind.

8. In ähnlicher Weise, wie hier gegen Pilger, werden Ausnahmebestimmungen anderenorts auch gegen Auswanderer bezw. Einwanderer angewandt, da es sich, im einen wie im anderen Falle erfahrungsgemäß um große, schwierig disziplinierbare Massen handelt, deren individuelle Hygiene meist recht fragwürdiger Beschaffenheit ist. Auch hier beginnen die Maßnahmen schon vor der Abfahrt; in Hamburg und Bremen z. B. werden die Auswanderer in großen Quarantänenstationen einige Tage vor der Abfahrt unter Beobachtung gehalten, gebadet und desinfiziert (Nocht[2]). Für Auswandererschiffe bestehen in Deutschland seit 1898 reichsgesetzliche Bestimmungen[17]; der wesentlichste Fortschritt besteht darin, dass ein besonderer beamteter »Untersuchungsarzt« vorgesehen ist, der vor Antritt der Reise die Zustände an Bord zu prüfen hat und der eine wirksame Kontrolle gegenüber dem Schiffsarzt ausübt (Nocht[18]). Vergl. auch die allgemeinen Vorschriften betr. Kauffahrteischiffe[19] und die »Anleitung zur Gesundheitspflege an Bord von Kauffahrteischiffen«[20]. Endlich werden die Auswanderer auch bei der Ankunft Quarantänemaßregeln unterworfen.

d) Sperr- und Quarantänemaßregeln zu Lande.

Früher versuchte man oft, die Einschleppung einer Seuche auf dem Landwege durch völlige Absperrung der Grenze, mit Zuhilfenahme militärischer Bedeckung (»Cordon sanitaire«) zu erreichen. Die Erfahrung hat gezeigt, (zuletzt noch im Jahre 1899 in Oporto), dass eine solche vollständige Absperrung bei den heutigen Verkehrsverhältnissen absolut undurchführbar ist und nicht zum gewünschten Ziele führt. Gerade diejenigen fragwürdigen Elemente, die wir für Verschleppung von Seuchen am meisten zu fürchten haben (Schmuggler, Vagabunden, Prostituierte, Hausierer u. s. w.), sind am schwierigsten zu kontrollieren; außerdem nimmt erfahrungsgemäß der Verkehr auf solchen Schleichwegen um so mehr zu, in je ausgedehnterem Maße die Sperrmaßregeln ausgeführt werden. Noch viel weniger wäre es möglich, den allgemeinen Grenzverkehr, insbesondere den massenhaften Eisenbahnverkehr durch Quarantäne aufhalten oder kontrollieren zu wollen. Sperren und Quarantänen zu Lande haben nur da Aussicht auf Erfolg, wo sie in verkehrsarmen leicht zu kontrollierenden Gegenden, in beschränkter Ausdehnung, und vor allem mit Aufgebot sehr bedeutender Mittel und äußerster Strenge durchgeführt werden können. Meist sind diese Verhältnisse nur in dünnbevölkerten außer-

europäischen Gegenden realisiert; auch dann hängt das Gelingen einer Sperre noch wesentlich davon ab, dass man wirklich der allerersten Fälle habhaft geworden ist; meistens wird man zu spät kommen. Immerhin gelang es z. B. 1878 in Wettjauka (an der Grenze des europäischen und asiatischen Russlands) durch rigoroseste Anwendung eines Militärkordons die Pest zu lokalisieren und an jeder weiteren Ausbreitung zu verhindern; desgleichen neuerdings mit Erfolg in dem russischen Orte Kolobowka (vergl. bei Tchistovitch[28] und Arustamov[29]), so werden auch die auf dem Landwege anlangenden Karawanen muhammedanischer Pilger in El Tor strenger Quarantäne unterworfen (vergl. oben). In Europa kommen Landquarantänen praktisch eigentlich nur für fremde durchreisende Auswanderer in Betracht, in Deutschland speziell für die von Russland kommenden Auswandererzüge; über die für diesen Zweck vorgesehenen Quarantäneanstalten an der russischen Grenze und im Inneren vergl. bei Nocht. Gegenüber solch spezifisch verdächtigen Durchgangsverkehr ist auch unter Umständen die Einrichtung von »Quarantäne-Eisenbahnzügen« rationell; solche Züge (wie sie z. B. seinerzeit vor Eröffnung des Suezkanals für den Durchgangsverkehr der außerägyptischen Pilger zwischen Alexandrien und Suez vorgesehen war) passieren unter strenger Bewachung und halten nur an besonderen Stellen, an denen eine strenge Kontrolle leicht ausführbar ist. — Abgesehen von solchen Ausnahmefällen sind im übrigen Landquarantänen völlig aufgegeben — wobei es jedoch (Venediger Konferenz 1897) jedem Staat unbenommen bleibt, seine Grenze auf bestimmte Strecken zu schließen und den Durchgangsverkehr nur an gewissen besonders leicht kontrollierbaren Punkten zu gestatten. Im übrigen bleibt als einzig wirksame Kontrolle für den Landverkehr das Revisionssystem (vgl. unten).

e) Warenverkehr.

Als »giftfangende Stoffe« (»marchandises susceptibles«) werden nach den Beschlüssen der Venediger Konferenz von 1897 die folgenden angesehen: Getragene Wäsche und Kleider; Lumpen und Hadern, gebrauchte Säcke, Teppiche und Stickereien; Haare; rohe Häute, tierische Abfälle und ungereinigte Wolle. Für Cholera haben daneben noch, speziell für die Verhältnisse des Inlandes und des Grenzverkehrs, gewisse Nahrungsmittel (Milch, Butter, Gemüse, Früchte u. s. w.) Bedeutung. Die Einfuhr »giftfangender« Stoffe aus einem Infektionsherd ist verboten; betreffs Definition dieses Begriffes und Begrenzung in räumlicher und zeitlicher Hinsicht vergl. oben S. 8; die zeitliche Begrenzung ist hier, wie überall, nach dem supponierten Maximum der Inkubationszeit bemessen. — Das früher beliebte Zurückhalten von Waren in Quarantänen ist, als gänzlich irrationell, mit Recht aufgegeben. Dagegen ist zweckmäßiger Weise eine Desinfektion derjenigen Waren und Gebrauchsgegenstände (auch Reisegepäck) vorgesehen, die nach Ansicht der örtlichen Gesundheitsbehörde als infiziert zu betrachten sind; die sachgemäße Auslegung dieser Bestimmung wäre am ehesten geeignet, Schematisierung und unnütze Schikanen zu verhindern. Die sogenannte »Desinfektion« von Briefen u. s. w. mittelst Räuchern, die früher beliebt war (vergl. Koch-Gaffkys[8] Cholerabericht, sowie bei Weyl[21]) hat einer besseren Erkenntnis der Seuchenverbreitung weichen müssen; jetzt lässt man den Briefverkehr mit Recht unbehelligt.

IV. Kritik des gegenwärtigen Quarantänewesens.

Reformen. Wenn wir uns die Frage vorlegen, ob die Quarantänemaßregeln in ihrer jetzigen Gestalt — und strengste sorgfältigste Ausführung vorausgesetzt — imstande seien, einen unter allen Umständen

absolut sicheren Schutz gegen die Einschleppung der Seuche zu gewähren, so muss die Antwort unbedingt verneinend ausfallen. Ja man kann sogar noch einen Schritt weitergehen und mit gutem Recht behaupten, dass, abgesehen vielleicht von gewissen Ausnahmefällen, in denen aber äußerst strenge Maßnahmen und ganz außergewöhnlich lange Dauer der Quarantäne praktisch durchführbar sein müssten — nach dem gegenwärtigen Stande der Wissenschaft auch gar keine Verbesserung und Neugestaltung des Quarantänewesens abzusehen ist, die einen solchen absoluten Seuchenschutz gewährte. Der Grund hierfür liegt in folgendem: Das Quarantänewesen richtet sich einerseits gegen den erkrankten sowie gegen den eventuell im Inkubationsstadium der Krankheit befindlichen Menschen, andererseits gegen die indirekte Infektion durch Waren und persönliche Effekten. Nun aber hat die fortschreitende Erkenntnis der letzten Jahre gezeigt, dass für die Verbreitung von Cholera und Pest daneben noch zwei andere Faktoren in Betracht kommen, deren Wirksamkeit sich den Quarantänemaßregeln nicht nur in ihrer jetzigen, sondern überhaupt in jeder zur Zeit absehbaren Fassung entzieht; es sind dies (für beide Seuchen gemeinsam) die latenten (bezw. rekonvaleszenten) Fälle und (speziell für Pest in geradezu prädominierender Rolle) die Ratten. Was die latenten Fälle anbelangt, so ist erwiesen, dass die Cholerabazillen bis zu 48 Tagen, die Pestbazillen bis zu 76 Tagen, vom Beginn der Erkrankung an gerechnet, mit den Entleerungen des Rekonvaleszenten oder des in klinischem Sinne ganz Unverdächtigen (Faeces bezw. Sputum) in vollvirulentem Zustande nach außen gelangen; bei der Pest scheinen diese Fälle glücklicherweise sehr zurückzutreten, während sie für die Verbreitung der Cholera sicher häufig eine bedeutsame Rolle spielen. Die gegenwärtigen Quarantänevorschriften berücksichtigen diese Fälle absolut nicht und es wird wohl auch niemandem einfallen, im Weltverkehr die Dauer der Quarantäne an diese Zahlen heranreichen zu lassen. Gegen die Ratten auf Schiffen ist allerdings ein zielbewusster Kampf möglich (vgl. weiter unten); aber auch hier wird eine absolute Garantie so gut wie unmöglich sein, — und jedenfalls ist in den bisherigen Quarantänevorschriften noch gar nichts in dieser Beziehung vorgesehen (was ja auch begreiflich erscheint, wenn man bedenkt, dass eine eingehendere Erkenntnis der Pest erst den letzten Jahren angehört). Ein nach den gegenwärtig geltenden Kriterien als durchaus »unverdächtig« (»indemne«) anzusehendes Schiff kann dennoch sehr wohl Cholera oder Pest in den Bestimmungshafen einschleppen; speziell für Pest sind genügend thatsächliche Beweise aus den letzten Jahren vorhanden und ist man sich gegenwärtig wohl ziemlich einig, dass die erste Einschleppung in ein Land fast immer durch infizierte Schiffsratten zustande kommt. — Im engsten Zusammenhang mit dieser Frage der latenten Fälle und der Rolle der Ratten steht eine andere: nämlich die Schwierigkeit bezw. Unmöglichkeit einer exakten örtlichen und zeitlichen Abgrenzung des »verseuchten Gebiets« (circonscription contaminée); in zeitlicher Hinsicht war hierfür, genau so wie für den Schiffsverkehr, ganz ausschließlich das Maximum der Inkubationsdauer maßgebend; die epidemiologische Erfahrung hat aber gezeigt, dass häufig auch nach dieser Periode (von 5 bezw. 10 Tagen) noch neue Fälle vorkommen, ja dass dies bei der Pest geradezu die Regel darstellt. Die buchstäbliche Befolgung der gegenwärtigen Konferenzbestimmungen führt daher zu der Inkonsequenz, dass der gleiche Hafen im Verlauf weniger Tage bald als »rein«, bald als »verseucht« erklärt

wird und demgemäß die Maßregeln bei der Abfahrt bald unterdrückt werden, bald wieder zur Ausführung gelangen, — während doch selbstverständlich die Seuche die ganze Zeit über, wenn auch zeitweise im verborgenen, vorhanden war. In Bezug auf die örtliche Abgrenzung dessen, was man als »verseuchtes Gebiet« bezeichnet, kann man (besonders wenn es sich um uncivilisierte oder schwierig zu kontrollierende Länder handelt) gar nicht vorsichtig genug sein; bisher aber musste oft diese Grenze enger gezogen werden, als es im hygienischen Interesse wünschenswert erschien, um die ohnehin für den Handel und Verkehr überaus lästigen Quarantänen nicht mehr auszudehnen, als nach dem Buchstaben des Gesetzes absolut unumgänglich.

Wenn so auf der einen Seite die Indikationen zur Anwendung der Quarantänebestimmungen oft viel zu eng und unvollkommen gestellt werden mussten, und gewisse für die Verbreitung der Seuchen hochwichtige Momente (latente Fälle und Ratten) gar ganz außer Betracht blieben, so waren auf der andern Seite die Maßregeln oft zu rigoros, und zum Teil mit unserer modernen Erkenntnis von der Verbreitung der Seuchen, ja selbst mit der einfachsten aus den praktischen Verhältnissen entspringenden Ueberlegung überhaupt nicht in Einklang zu bringen. So ist es z. B. ganz unerfindlich, was rohe Häute und sonstige tierische Abfälle mit der Verbreitung der Pest zu thun haben sollen; (auch die Ratten siedeln sich ebenso wohl in vielen anderen Arten von Ladungen an).
Auch gewisse Maßregeln vor der Abfahrt fordern die schärfste Kritik heraus, so z. B. die in manchen Häfen geübte »Desinfektion« der schmutzigen Wäsche und der Effekten der Passagiere, während viele derselben auf und an ihrem Körper mindestens ebensoviel infektionsverdächtiges Material beherbergen, das gänzlich undesinfiziert bleibt; ferner das Verbot des Anbordgehens für das Publikum, während Scharen von (gewiss weit mehr der Infektion verdächtigen) Arbeitern der niederen Bevölkerungsklassen zum Löschen und Bergen der Ladung notgedrungen verwendet werden müssen! Alle diese (oft nur aus der buchstäblichen Auslegung des Reglements hervorgehenden) Inkonsequenzen sind aber sehr schädlich, indem sie die sanitären Maßnahmen diskreditieren und nur allzu leicht die Vorstellung aufkommen lassen, dass es sich nur um Erledigung leerer Formalitäten handle; leider werden dann unter diesem Eindruck auch solche Maßnahmen, die einen wirklichen Wert haben, wie z. B. die ärztliche Visite und die Desinfektion, oberflächlich und von rein formalem Standpunkt ausgeführt. — Die lästigste Maßregel ist jedenfalls die Vorschrift, dass auch »unverdächtige« Schiffe, falls sie von einem verseuchten Hafen stammen, die der Inkubationsdauer (5 bezw. 10 Tage) entsprechende Zeit komplettieren müssen (sei es auf der Fahrt, sei es ev. in der Quarantänestation), ehe sie zum freien Verkehr zugelassen werden; die konsequente Durchführung dieser Maßregel führt in verkehrsreichen Meeren und bei kurzem Seeweg (wie z. B. insbesondere im Mittelmeer) zu einer vollständigen Lahmlegung des Verkehrs. Außerdem erreicht diese Maßregel ihren Zweck doch nicht, da sie den latenten Fällen gegenüber (die sicher mindestens die gleiche Bedeutung haben wie die in Inkubation befindlichen) gänzlich machtlos bleibt. In richtiger Würdigung dieser Erkenntnis haben denn auch die meisten Mittelmeerstaaten, gelegentlich der letzten Pest- und Choleraepidemieen in Aegypten, von dem ihnen zustehenden Recht der Verhängung von Quarantäne über unverdächtige Schiffe keinen Gebrauch gemacht; der Erfolg hat diesem liberalen Vorgehen durchaus Recht gegeben.

Wir können demnach unsere Kritik des gegenwärtigen Quarantänewesens dahin zusammenfassen, dass es auf der einen Seite doch nicht

imstande ist, das zu leisten, was man früher von ihm erwartete, nämlich einen absoluten Schutz gegen die Einschleppung der Seuche, und dass andererseits der Aufwand von oft einseitigen und rigorosen Maßregeln und die durch dieselbe hervorgerufene Schädigung von Handel und Verkehr in keinem richtigen Verhältnis zu dem wahren (nunmehr als nur relativ erkannten) Wert der Quarantäne steht. Von dieser Auffassung ausgehend würde eine Reform des gegenwärtigen Quarantänesystems an folgenden Punkten einzusetzen haben (Gotschlich[22]). Hat man einmal erkannt, dass der Schutz, den die Quarantäne gewährt, nur unvollständig ist, so ist klar, dass das Schwergewicht, auch bei der Abwehr exotischer Seuchen, auf die Maßnahmen im Inland zu verlegen ist, welch letztere, wie weiter unten gezeigt werden soll, wirklich einen sicheren Schutz gegen Entstehung und Ausbreitung der Seuchen zu gewähren vermögen. In erster Linie ist die Anwendung der eigentlichen Quarantäne (d. h. der Zurückhaltung des Schiffes und Internierung der Passagiere in besonderen Stationen) nur auf die notwendigsten Eventualitäten zu beschränken; in allen übrigen Fällen soll die Quarantäne durch das Revisionssystem (vgl. unten) ersetzt werden; dafür soll dann aber auch diese letztere Maßregel, die bei der weitgehendsten Sicherheit doch den Verkehr nur sehr wenig beeinträchtigt, in möglichst weitem Umfang angewandt werden. Im gewöhnlichen Weltverkehr sollte Quarantäne nur gegenüber wirklich »infizierten« und »suspekten« Schiffen zur Anwendung gelangen; auch dabei sollte nicht absolut schematisch verfahren werden, sondern es wäre der ausführenden Sanitätsbehörde eine gewisse eigene Initiative, je nach der Bedeutung des Falles, zu belassen. So ist es z. B. für die Gefahr der Seuchenverbreitung ein großer Unterschied, ob etwa nur ein vereinzelter und folglich an Land zweckmäßig isolierter Cholerafall (der sich vielleicht gar nicht die Infektion an Bord geholt hat, sondern den Keim schon an Land in sich aufgenommen hatte) vorliegt, oder ob eine Mehrheit von Fällen auf eine gemeinsame Ursache der Infektion an Bord (z. B. infiziertes Trinkwasser) hindeutet und etwa gar noch die primitiven Verhältnisse des Schiffes eine wirksame Isolierung nicht zuließen. Insbesondere ist auch bei der Pest die Sachlage ganz verschieden zu beurteilen, je nachdem es sich um einen einfachen (praktisch nichtinfektiösen) Fall von Drüsenpest handelt oder ob die höchst infektiöse Lungenpest vorliegt. (Erfreuliche Ansätze zu einer solchen rationellen Beurteilung von Fall zu Fall finden sich bereits in der letzten Venediger Konferenz.)

Je nach Berücksichtigung der Verhältnisse im speziellen Fall wird es z. B. oft genügen, nur die nächste Umgebung des Kranken zu internieren, während in anderen Fällen diese Maßregel auf das ganze Schiff ausgedehnt werden muss. Gegenüber aller Liberalität, die für die Behandlung des normalen Weltverkehrs zu empfehlen ist, soll aber andererseits in Ausnahmefällen, da, wo es sich um notorisch infektionsverdächtige und schwierig zu kontrollierende Provenienzen handelt, die Quarantäne in strengster Form zur Anwendung gelangen; vgl. hierzu oben die durchaus zweckmäßigen Ausnahmebestimmungen gegenüber Pilgern und Auswanderern u. s. w.

Abgesehen von solchen besonderen Fällen sollten im Weltverkehr unverdächtige Schiffe nie mit Quarantäne belegt werden; die grundsätzliche Einführung des Revisionssystems (an Stelle der Quarantäne) für alle »unverdächtigen« Provenienzen eines verseuchten Gebietes hätte

vor allem die gute Wirkung, dass die Indikationen für Anwendung dieses (wenig störenden) Revisionssystems im Interesse der größeren Sicherheit sehr viel weiter ausgedehnt werden könnten, als das bis jetzt (in Ansehung der durch die Quarantäne verursachten Schädigungen) möglich war. Man brauchte dann den Begriff des »verseuchten Gebietes« nicht so eng zu fassen, wie es jetzt geschieht; wieweit die neue Fassung gehen solle, lässt sich allgemein überhaupt nicht sagen, sondern muss von Fall zu Fall, unter Würdigung aller näheren Umstände, entschieden werden (vergl. auch KOLLE & MARTINI[24a]).

Mit Recht verlangt NOCHT[2], dass in Seuchenzeiten alle einlaufenden Schiffe einer genauen ärztlichen Visite unterworfen werden sollen; noch besser ist es freilich, wenn das, wie in Hamburg, als allgemeine Regel durchgeführt ist, und wenn vor allem es mit dieser einmaligen Untersuchung nicht gleich endgiltig abgethan ist, sondern die im Hafen liegenden Schiffe dauernd unter der Aufsicht des Hafenarztes verbleiben (GAFFKY[30]). Eine sehr wesentliche Erleichterung und zugleich eine wirksame Bürgschaft für die Zuverlässigkeit der ärztlichen Visite im Ankunftshafen würde eine sichere Kontrolle des Gesundheitszustandes während der ganzen Reise bieten. Hier kommen wir auf den Schiffsarzt zu sprechen, ein etwas heikles Thema, das insbesondere von A. GÄRTNER[23] in meisterhafter Weise kritisch beleuchtet worden ist. Indem wir bezüglich Einzelheiten auf die Darstellung dieses erfahrenen Autors verweisen, sei hier nur hervorgehoben, dass wesentlich zwei Verbesserungen anzustreben sind: einmal muss die wissenschaftliche Vorbildung der Schiffsärzte verbessert werden, wozu z. B. in Deutschland das in den letzten Jahren gegründete Institut für Schiffs- und Tropenhygiene sehr wesentlich beitragen dürfte; zweitens muss die autoritative Stellung des Schiffsarztes dem Rheder und Kapitän gegenüber gekräftigt werden; manche Autoren (KOBLER) gehen sogar so weit, eine Verstaatlichung des Instituts der Schiffsärzte anzustreben; aber der gleiche Zweck lässt sich auch durch weniger eingreifende Maßregeln erreichen, so z. B. durch die in Deutschland geltenden Bestimmungen, wonach der Schiffsarzt in ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis von der Medizinalbehörde des betreffenden Hafens gerät, der er sich bei Abfahrt und Ankunft des Schiffes vorzustellen und Bericht zu erstatten hat; vgl. insbesondere oben die Bestimmungen über Auswandererschiffe. Sehr beachtenswert ist der Vorschlag GÄRTNERS, dass die Vermittlung der Schiffsarztstellen nicht, wie bisher, auf privatem Wege, sondern durch eine fachkundige ärztliche Kommission erfolgen solle; damit ließe sich dann eine bessere Vorbildung erreichen, ähnlich wie in Frankreich und Italien Schiffsärzte überhaupt nur auf Grundlage eines besonderen Befähigungsbeweises zugelassen werden.

Bei der Abfahrt aus einem verseuchten Hafen sind gewisse Maßregeln zweckmäßig, wie z. B. die ärztliche Visite aller Passagiere (wobei für das weibliche Geschlecht Aerztinnen oder mindestens geschulte Wärterinnen vorgesehen sein müssen), sowie die Desinfektion schmutziger Wäsche und Effekten. Vor allem kommt auch hier wieder viel auf den Takt und den gesunden Menschenverstand der ausführenden Organe an und ist jeder unnötige Schematismus zu vermeiden.

Bezüglich des Warenverkehrs sollen alle veralteten Bestimmungen abgeschafft werden; nur getragene Kleider und Wäsche, sowie Lumpen, ferner daneben noch für Cholera allein gewisse Nahrungsmittel (Milch, Gemüse, Früchte) sind als »giftfangende« Stoffe anzusehen.

Speziell für Pest ist endlich noch der Fall vorzusehen, dass Waren von irgend welcher Beschaffenheit, die ihrer Natur nach durchaus nicht »giftfangend« sind, doch durch eine an Bord herrschende Rattenpest infiziert worden sein können; solche Fälle haben sich in den letzten Jahren in der That ereignet; es sind z. B. in Hamburg Schiffe aus einem pestinfizierten Abgangshafen angekommen, auf denen zwar weder vor der Abfahrt noch auch während der ganzen Reise irgend ein menschlicher Pestfall vorgefallen war, in deren Ladung aber beim Löschen derselben zahlreiche an Pest verendete Rattenkadaver vorgefunden wurden (Kossel & Nocht[24]). In solchen Fällen ist die ganze Ladung zu desinfizieren, was glücklicherweise ziemlich leicht geschehen kann, indem die Infektion fast immer nur an der Oberfläche (Verpackung) haften wird; diese letztere ist dann mittelst Durchtränkung mit Sublimat zu desinfizieren. Sollten pestinfizierte Ratten auch in das Innere der Kollis eingedrungen sein, so sind die letzteren, wenn angängig, durch chemische Mittel oder in Dampfofen zu desinfizieren, im äußersten Falle zu verbrennen. Wie auch die Desinfektion einer solchen infizierten Ladung erfolgen mag, jedenfalls muss jede Möglichkeit eines Kontakts der Ratten an Land mit den noch undesinfizierten Waren thunlichst vermieden werden und sind eventuell die Waren bezw. der Gesundheitszustand der Personen, die damit zu thun haben, zeitweilig unter ärztlicher Beobachtung zu halten (Grünwald[31]). Allgemeine Vorschriften lassen sich für diese von Fall zu Fall wechselnden Verhältnisse nicht geben; jedenfalls sollte das Löschen der Ladung von Schiffen, die aus pestinfizierten Häfen stammen, stets der Aufsicht des Hafenarztes unterliegen, damit eine etwa vorhandene Ratteninfektion rechtzeitig bemerkt werden kann.

Vollständig neu zu schaffen wären in einer künftigen Reform des jetzigen Quarantänewesens besondere Maßregeln gegen die Ratten. (R. Koch, sowie Kolle & Martini[24a]). In pestinfizierten (oder auch nur pestverdächtigen) Häfen müsste zunächst das Anbordgelangen der Ratten der Quais verhindert werden; zu diesem Zwecke sind folgende Maßregeln vorgeschlagen und in einigen Häfen (vgl. französ. Ministerialerlass[25] sowie englische Vorschriften[27]), auch schon praktisch angewendet worden. Das Schiff soll nicht unmittelbar, sondern in einer Entfernung von 10—20 m vom Quai anlegen; die Taue, mit denen das Schiff am Quai oder an anderen Schiffen befestigt ist, sollen mit je einem auf das Tau aufgesteckten glatten metallenen Schirm von ca 1 m Durchmesser versehen sein, der den etwa am Tau kletternden Ratten den Weg versperrt; die Landungsbrücken, Planken oder alle sonstigen Verbindungen des Schiffes mit dem Land sind bei Tage von einem zuverlässigem Mann zu bewachen, bei Nacht einzuziehen, um eine Einwanderung der Ratten an Bord zu verhindern. Nun bleibt aber immer noch die Möglichkeit, dass auf indirektem Wege (Einschleppung durch infizierte Warenstücke, durch die infizierten Kleider und Schuhe der beim Laden beschäftigten Arbeiter u. s. w.) eine Infektion der Schiffsratten zustande kommt. Dies kann mit Sicherheit nur durch Vernichtung aller an Bord befindlichen Ratten erfolgen, eine Aufgabe, deren praktische Ausführung keineswegs unmöglich zu sein scheint; es scheint sich zu diesem Zweck die Entwicklung irrespirabler Gase (schwefelige Säure, Co_2) im Schiffsraum, bei Abschluss aller nach Deck führenden Oeffnungen zu bewähren und es liegen bereits sehr ermutigende Versuche im Großen mittelst der Claytonschen Apparate (»Fire- Extinguishing and Disinfecting System«) aus französischen Häfen vor (Proust & Faivre[26]). Maßnahmen gegen die Ratten in dem

soeben gedachtem Sinne sollten für alle Provenienzen aus Pesthäfen gefordert werden; dieser letztere Begriff wäre dabei, im Interesse eines wirksamen Seuchenschutzes, möglichst weit zu fassen und müsste insbesondere auf das, bei Pest erfahrungsgemäß sehr häufig eintretende, periodische Rezidivieren der Seuche in einem Herd, in dem sie sich einmal eingenistet hat, Rücksicht genommen werden. Dies könnte um so leichter geschehen, als die soeben skizzierten Maßnahmen keinerlei wesentliche Beeinträchtigung des Verkehrs involvieren.

Zusammenfassend können wir als **Ziele einer künftigen Reform des Quarantänewesens** bezeichnen: möglichste Beschränkung der eigentlichen Quarantäne auf die notwendigsten Fälle und auf gewisse Kategorieen von Reisenden, die strengste Ausnahmemaßnahmen erheischen; dafür möglichst weite Ausdehnung des Revisionssystems und Maßnahmen gegen die Ratten; endlich Vermeidung alles unnötigen Schematismus und möglichst individualisierende Behandlung von Fall zu Fall seitens besonders geschulter Hafen- und Schiffsärzte. So wird es möglich sein, das Ideal der bisherigen Konferenzbestrebungen zu erreichen, ausgedrückt in dem Postulat: »Maximum der Garantieen, bei Minimum der Beschränkung und Schädigung von Handel und Verkehr«. Immer aber muss man sich bewusst bleiben, dass auch dieses »Maximum der Garantieen« immer nur eine relative Sicherheit bietet und dass die eigentliche Prophylaxe auch der exotischen Seuchen in den Maßnahmen im Inland liegt.

Litteratur.

[1] Deutsches Reichsseuchen-Gesetz, Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1900, Nr. 28 u. 42. Ref. Hyg. Rundschau, 1900, S. 1010; vgl. auch Kübler, ref. ebd. 1901, S. 659 sowie Burkhardt, in Guttentags Sammlung deutscher Reichsgesetze, Nr. 56, Berlin 1900. — [2] Nocht, »Quarantänen« in Th. Weyls Handbuch der Hygiene, Bd. 9, Jena 1900; »idem« in Eulenburgs Realencyklopädie d. ges. Heilkunde, 3. Aufl.; Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, 1897, 21. — [2a] Oberndorfer, Münch. med. Woch., 1902, Nr. 9. — [2b] C. Fränkel, Hyg. Rundschau, 1894, Nr. 18. — [3] Proust, La politique sanitaire. Paris 1896. — [4] Kobler, Wiener klin. Rundschau, 1898, Nr. 15 u. 26, ref. Hyg. Rundsch. 1898, S. 1217. — [5] Text der Pariser Konferenz von 1894, abgedruckt in Veröff. des Kaiserl. Gesundh.-Amts, 1897, Nr. 31; 1898, Nr. 39. — [6] Text der Venediger Konferenz von 1897, abgedr. in Veröff. d. Kaiserl. Gesundh.-Amts, 1897, Nr. 34/36; 1900, Nr. 22/23; ebd., ref. Hyg Rundschau, 1897, Nr. 14/16. — [7] Veröff. d. Kaiserl. Gesundheits-Amts, Nr. 6. — [7a] ebd. 1899, Nr. 52. — [8] Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 3, Anhang, 1887. — [9] E. Bérard, Le Conseil Sanitaire Maritime & Quarantainere d'Egypte. Alexandrie (Penasson) 1897. — [10] C. Goebel, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 32. — [11] H. Bitter, Une inspection à El Tor etc. Alexandrie (Carrière) 1893, ref. Hyg. Rundschau, 1894. — [12] Karliński, Wien. med. Wochenschr., 1891, Nr. 50 ff. Hyg. Rundschau, 1894, Nr. 1—3. — [13] Kaufmann, Die Quarantäne-Station El Tor, Berlin 1892. — [14] Lutsch, »Schiffsquarantänen«. (Hamburg) 1892. — [15] Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 16. — [16] Ruppel, in Bd. 5, S. 212 ff. von Th. Weils Handbuch der Hygiene. Jena (G. Fischer) 1896. — [17] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1898, Nr. 15/16. — [18] Nocht, ref. Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 315. — [19] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1899, Nr. 16. — [20] »Anleitung zur Gesundheitspflege an Bord von Kauffahrteischiffen«, bearbeitet im Kaiserl. Ges.-Amt, Berlin (Springer) 1899. — [21] Th. Weyl, Nachtrag z. Abschnitt »Quarantänen« in Th. Weyls Handbuch d. Hyg., Bd. 9. Jena 1900. — [22] E. Gotschlich, Vortrag auf dem »ersten griech. medizin. Kongress« 1900; vgl. griech. Kongressbericht (Athen 1903) sowie ref.: La Grèce médicale, 1900 und Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. 1903, Bd. 33, S. 468. — [23] A. Gärtner, »Verhütung der Uebertragung und Verbreitung ansteckender Krankheiten« in Pentzold & Stintzings »Handbuch der Therapie innerer Krankheiten«, 3. Aufl., 1902, Bd. 1, S. 17 ff. — [24] Kossel & Nocht, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 18, S. 100, 1902. — [24a] Kolle & Martini, Ueber Pest. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 1—4. — [25] Revue d'hyg. et de police sanit., 1899, S. 732; ref. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, 1899, S. 875. — [26] Proust & Faivre, Rapport sur différents

procédés de déstruction des rats (Ministère de l'Intérieur). Paris (Vilette) 1903. — [27] Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, 1901, Nr. 29. — [28] TCHISTOVITCH, Ann. Inst. Pasteur, 1900. — [29] ARUSTAMOW, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 47/48. — [30] GAFFKY, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 33, Heft 1 (Schlusssätze: Nr. 5), 1901. — [31] GRÜNWALD, Viertelj. f. gerichtl. Med., 1902, S. 342.

C. Seuchenprophylaxe und -bekämpfung im Inland.

I. Kontrolle von infektionsverdächtigen Provenienzen (Revisionssystem).

Die aus Seuchenherden zureisenden Personen werden, ohne irgend welche Beschränkung ihres Aufenthaltortes, auf ihrer Weiterreise resp. am Ankunftsorte während einer der maximalen Inkubationsperiode entsprechenden Zeit (bei Cholera 5 Tage, bei Pest 11 Tage) durch die lokalen Sanitätsbehörden überwacht. Die zur See angelangten Personen werden zunächst bei der Ankunft einer ärztlichen Visite unterzogen und eventuell ihre schmutzige Wäsche desinfiziert. Der Eisenbahnverkehr ist möglichst unbehelligt zu lassen: irgend welche eingreifenden Maßregeln verbieten sich schon durch die Massenhaftigkeit dieses Verkehrs. Bei starken lokalisierten Epidemieen mag man eine Untersuchung der abreisenden Personen (wenigstens der niederen Bevölkerungsklassen, unter denen ja erfahrungsgemäß die Seuchen stets viel häufiger auftreten) versuchen, um solche Personen, die der Erkrankung verdächtig sind, von der Mitreise auszuschließen; (vgl. über günstige Erfolge dieser Maßnahmen in Bombay den Bericht der Deutschen Pestkommission). Im übrigen findet auch in Seuchezeiten eine allgemeine und regelmäßige Untersuchung der Reisenden nicht statt; dagegen wird das Bahnpersonal angewiesen, jeden während der Reise vorkommenden verdächtigen Erkrankungsfall sofort zu melden und zu isolieren; außerdem werden eine Anzahl von Stationen mit Aerzten und Isolierungsvorrichtungen versehen, so dass sie zur Aufnahme verdächtiger Kranker stets bereit sind. Auf diesen »Krankenübergabestationen« sowie an Grenz- und Zollrevisionsstationen kann auch eine ärztliche Revision sämtlicher Abteile stattfinden. Wagen, in denen ein verdächtig Erkrankter befunden worden ist, werden sofort vom Verkehr ausgeschaltet und desinfiziert. Betreffs aller Einzelheiten vgl. die in Deutschland geltenden »Grundsätze für Maßnahmen im Eisenbahnverkehr zu Cholera- bezw. zu Pestzeiten«[2]. Vergl. die entsprechenden Bestimmungen in der Schweiz.[3]

Der häufig unternommene Versuch, in Seuchezeiten die aus infizierten Orten anlangenden Reisenden auf der Ankunftsstation anzuhalten und event. ihre schmutzige Wäsche u. s. w. zu desinfizieren, hat sich als ganz unpraktisch herausgestellt; zu den in der Natur der Sache an sich liegenden Schwierigkeiten tritt auch noch häufig der Umstand hinzu, dass die Reisenden zu allerlei Mitteln ihre Zuflucht nehmen, um ihre wahre Provenienz zu verbergen und sich den lästigen Maßnahmen zu entziehen (z. B. Lösung der Fahrkarten auf eine nicht verseuchte Zwischenstation und Umtausch daselbst u. s. w.).

Das einzig richtige ist die Beobachtung am Ankunftsorte, und in den Wohnungen selbst. In Deutschland besteht seit 1893 die reichsgesetzliche Bestimmung, dass Reisende, die aus verseuchten Orten anlangen, sich am Ankunftsort innerhalb 24 Stunden polizeilich zu melden haben. Aber selbst in Ländern, in denen kein polizeiliches Meldesystem besteht,

wie z. B. im Orient, ist die Revision der Reisenden (Pilger u. s. w.) am Ankunftsort sehr wohl durchführbar; unter solchen schwierigen Verhältnissen empfiehlt es sich am meisten, durch besondere findige Agenten die Hotels und Herbergen, in denen die Reisenden abzusteigen pflegen, regelmäßig inspizieren zu lassen. Auch in Deutschland ist in Seuchezeiten eine solche ständige Bewachung gewisser Bevölkerungsklassen und ihrer Aufenthaltsorte (Herbergen, Pennen, Asyle, Zigeunerlager u. s. w.) dringend zu empfehlen, um einen etwaigen Ausbruch der Seuche sogleich zu erkennen.

II. Die rechtzeitige Erkennung

besonders der ersten Fälle einer eingeschleppten Seuche, bildet die Grundlage für die ganze rationelle Seuchenprophylaxe. Zur sicheren Erreichung dieses Zwecks sind folgende Maßnahmen unbedingt erforderlich:

a) Obligatorische Leichenschau, am besten ausschließlich durch Aerzte, wie dies in der That bereits in einigen europäischen Staaten sowie in den meisten deutschen Großstädten eingeführt ist (vergl. WERNICH[4] und TH. WEYL[5]). Wo eine allgemeine obligatorisch ärztliche Leichenschau (wegen Mangels an Aerzten, zu dünn gesäter Bevölkerung oder dergleichen) nicht ausführbar ist, müssen wenigstens die Personen, denen die Leichenschau amtlich anvertraut ist (Barbiere, Heilgehilfen, »CORONERS«) mit den für Infektionskrankheiten charakteristischen oder verdächtigen Symptomen hinreichend bekannt gemacht sein und unter ständiger Aufsicht des beamteten Arztes stehen; der letztere ist in Seuchezeiten zu jedem irgendwie verdächtigen Fall zuzuziehen. Die beamteten Aerzte ihrerseits müssen durch beständige gewissenhafte Kontrolle der Mortalität dafür sorgen, dass ein etwa entstehender Seuchenausbruch noch rechtzeitig erkannt und im Keime erstickt werden kann; jede abnorme Erhöhung der Mortalität (besonders der Erwachsenen von mittlerem Lebensalter) muss sogleich an Ort und Stelle näher untersucht werden; vergl. noch Näheres im speziellen Teile bei Pest.

Eine zuverlässige Leichenschau ist die sicherste Garantie (GOTSCHLICH[6]) gegen die Ausbreitung einer Seuche selbst in halbcivilisierten Ländern; denn Erkrankungsfälle (die in Heilung ausgehen) können oft verborgen bleiben, sei es dass eine indolente Bevölkerung ärztliche Hilfe überhaupt nicht oder doch nur selten in Anspruch nimmt, sei es, dass man sich auf die genaue Einhaltung der Anzeigepflicht seitens der Aerzte und Haushaltungsvorstände nicht verlassen kann; dagegen können Todesfälle, besonders bei gehäuftem Auftreten, nicht verborgen bleiben und führen demnach, unter Voraussetzung eines geordneten Leichenwesens, sicher und schnell zur Entdeckung des Seuchenausbruchs.

Schwierigkeiten können in manchen Ländern dadurch entstehen, dass eine Besichtigung weiblicher Leichen durch Aerzte oder sonstige männliche Beamte nach den herrschenden Anschauungen (z. B. der muhammedanischen Bevölkerung) nicht zulässig erscheint; dann sind die weiblichen Leichen durch diplomierte Aerztinnen oder doch mindestens durch zuverlässige (unter ärztlicher Kontrolle stehende) Hebammen oder Nurses zu untersuchen.

b) Anzeigepflicht für ansteckende Krankheiten. Zu einer rationellen Bekämpfung der Infektionskrankheiten ist es unerlässlich, dass jeder Erkrankungsfall und auch jeder verdächtige Fall sofort der lokalen Sanitätsbehörde gemeldet wird. Die Meldung erfolgt am ein-

fachsten und sichersten schriftlich, mittelst gedruckter, durch die Post frei zu befördernder, Formulare. In erster Linie ist die Meldung vom behandelnden Arzte zu verlangen; auszunehmen von dieser ärztlichen Meldepflicht sind nur die venerischen Erkrankungen in der Privatpraxis, wo, der Natur der Erkrankung und den sonstigen Bedingungen gemäß, die Gefahr einer Weiterverbreitung der Infektion nicht existiert oder doch praktisch ganz zurücktritt; sind diese Bedingungen nicht erfüllt, so wäre auch für die venerischen Erkrankungen unbedingt Anzeige zu fordern, z. B. bei Erkrankung einer Puella publica. Erfreulicher Weise beginnt die Erkenntnis der Notwendigkeit der obligatorischen ärztlichen Anzeige sich allmählich mehr und mehr Bahn zu brechen, auch für Krankheitsfälle, die man früher unbedingt als unter das Berufsgeheimnis fallend angesehen hatte, wie z. B. insbesondere Tuberkulose (vergl. darüber im speziellen Teil). Für exotische Seuchen ist die Meldepflicht nicht nur auf die Aerzte, sondern auch auf sonstiges Heilpersonal, sowie auf die Haushaltungsvorstände auszudehnen (vergl. deutsches Seuchengesetz); noch besser ist es sogar jede Person, zu deren Kenntnis ein Fall der betreffenden Seuche kommt, zur Meldung zu verpflichten (wie dies z. B. im ägyptischem Seuchengesetz[7] für Cholera und Pest vorgesehen). Belehrung des Publikums, in zweckmäßiger leicht fasslicher Form, kann unter Umständen viel zu einer gewissenhafteren Meldung der Krankheitsfälle (sowie im allgemeinen zu einer vernünftigen ruhigen Auffassung der Dinge) beitragen. In England wird die Meldung bezahlt, ein System, dessen Annahme Gärtner[8] mit Recht auch für Deutschland verlangt. In Epidemiezeiten, besonders gegen Anfang und Ende der Epidemie, empfiehlt es sich, die Prämie zu erhöhen. Andererseits sollte Unterlassung der Anzeige empfindlich geahndet werden, unter Umständen selbst mit Freiheitsstrafen.

Eine der größten Schwierigkeiten, die sich der sorgfältigen Erfüllung der Meldepflicht entgegenstellen, bildet das Kurpfuschertum. Das ungebildete Publikum perhorresziert im allgemeinen die Anzeige der Erkrankungsfälle und wird dieselbe häufig dadurch zu umgehen suchen, dass es ärztlichen Beistand entweder gar nicht oder bei dem (seinen Wünschen willfährigen) Kurpfuscher sucht; dies schädigt dann in gleichem Maße sowohl die Interessen der öffentlichen Gesundheitspflege, als auch die Berufsthätigkeit und die materielle Stellung der ihrer Meldepflicht treu nachkommenden Aerzte. Das einzig durchgreifende Mittel ist das Verbot des Kurpfuschertums; zur Ausübung des ärztlichen Berufes sollten nur staatlich approbierte Aerzte zugelassen werden. Wo (wie in Deutschland nach der Gewerbeordnung) die Ausübung ärztlicher Funktionen freigegeben ist, da sollte wenigstens der Kurpfuscher in genau der gleichen Weise zur Meldung infektiöser Krankheiten angehalten sein wie der Arzt und im Unterlassungsfall ganz besonders harte Bestrafung gewärtigen. Das letztere gilt noch mehr von pflichtvergessenen Aerzten, die (wie es leider zuweilen vorkommt!) sich dazu hergeben, Fälle von ansteckenden Krankheiten (wohl gar gegen Entgelt!) zu verheimlichen.

c) In Seuchezeiten sind außerdem systematische Recherchen in der Umgebung der bereits aufgefundenen Fälle unentbehrlich, teils um der Infektionsquelle und den Infektionswegen auf die Spur zu kommen, denen diese bereits konstatierten Fälle ihre Entstehung verdanken, teils um noch weitere, vielleicht verborgen gebliebene Fälle zu entdecken. Diese systematischen Nachforschungen und Hausdurchsuchungen sind um so unentbehrlicher und erfahrungsgemäß von um so

größerem praktischen Erfolge gekrönt, je weniger man sich auf die offizielle Meldung der Fälle verlassen kann; ganz besonders gilt dies für halb- oder uncivilisierte Länder, in denen die Bevölkerung aus Indolenz oder aus Furcht überhaupt keine ärztliche Hilfe nachsucht. Vergl. z. B. über die guten Erfolge, die man in Indien mit diesen »search parties« erzielt hat, den Bericht der Deutschen Pestkommission.

Für die Ausführung solcher Nachforschungen lassen sich kaum allgemeingiltige Vorschriften geben; genaue Kenntnis der lokalen Verhältnisse, sowie Findigkeit und Takt einerseits, energische Ausführung andererseits sind die notwendigen Erfordernisse zum Gelingen. Der Arzt (wenigstens der beamtete Arzt für sich allein) ist keineswegs immer die geeignetste Persönlichkeit für diese Nachforschungen; schon für deutsche Verhältnisse fordert Flügge mit Recht, dass Gensdarmen zur Mitwirkung zugezogen werden sollen; im Ausland vollends liegt die Sachlage oft viel schwieriger und ist die Mitwirkung findiger Agenten (die mit den Lebensgewohnheiten und persönlichen Verhältnissen der zu überwachenden Bevölkerungsgruppe genau vertraut sein müssen) nicht zu entbehren. Sehr zweckmäßig ist es unter Umständen auch, sich der besonderen thätigen Mitwirkung der am Orte der Epidemie ansässigen Aerzte (die natürlich mit der Bevölkerung am meisten vertraut sind) zu sichern und einige derselben provisorisch in Dienst zu nehmen.

d) Bakteriologische Untersuchungsanstalten sind um so unentbehrlicher, als die fortschreitende Erkenntnis der Infektionskrankheiten klar gezeigt hat, wie leicht die rein klinische Diagnose, selbst in den Händen des geübtesten Praktikers, zu Irrtümern führen kann, wenn sie nicht durch die bakteriologische Untersuchung des Falles ergänzt und kontrolliert wird. Indem wir betreffs aller Einzelheiten auf die betreffenden Kapitel im speziellen Teil (Bd. II und III) verweisen, sei hier nur hervorgehoben, dass einerseits das typische klinische Bild einer Infektionskrankheit (Cholera) unter Umständen durch ganz andere, nichtspezifische Ursachen vorgetäuscht werden kann (Arsenvergiftung, Coliinfektion), und dass andererseits die Seuche in Form leichtester Fälle auftreten kann, die klinisch gar nicht der betreffenden Krankheit anzugehören scheinen, aber gerade darum für die Verbreitung der Infektion ganz besonders gefahrbringend sind (Cholera, Pestpneumonie); dazu kommen endlich die latenten Fälle ohne jede klinische Aeußerung (»Choleraträger«) und die zuweilen außerordentlich lange Zeit sich erhaltende Infektiosität rekonvaleszenter Fälle. Endlich sei noch der überaus großen Verantwortlichkeit gedacht, die mit der raschen und richtigen Stellung der Diagnose beim ersten Ausbruch einer Seuche an einem Ort verknüpft ist; alles das macht es zur gebieterischen Pflicht, die Diagnose durch die bakteriologische (unter allen Umständen zuverlässige) Untersuchung zu erhärten.

Bakteriologische Untersuchungsanstalten müssen schon in seuchefreier Zeit in genügender Anzahl und mit genügender Ausrüstung vorhanden sein; auch bietet sich denselben dauernd durch die Untersuchung der endemischen Infektionskrankheiten (insbesondere Tuberkulose und Diphtherie), sowie durch Ueberwachung der Wasserversorgung und sonstiger hygienischer Einrichtungen ein reiches Feld praktischer Thätigkeit. Da, wo hygienische Universitäts-Institute existieren, ergiebt sich am einfachsten der Anschluss der Untersuchungsanstalt an dieselben (vgl. M. Neisser & Heymann [10] und C. Fränkel [11]); sonst sind für jede Provinz (Mewius [12] fordert sogar für jeden Regierungsbezirk), jedenfalls für besonders exponierte Bezirke (Industriebezirke, Hafen-

städte, große Garnisonen u. s. w.) eigene Institute zu errichten. Außerdem kann es bisweilen zweckmäßig sein, am Ort einer starklokalisierten Epidemie selbst ein »fliegendes Laboratorium« einzurichten. Im Inland wird es meistens ausführbar sein, jeden Fall sowie die mit ihm in unmittelbarem Kontakt gewesenen scheinbar gesunden Personen (wenigstens bei Cholera) bakteriologisch zu untersuchen; im Ausland wird man sich — wenigstens inmitten einer großen Epidemie — oft nur auf die zweifelhaften Fälle beschränken müssen. In außereuropäischen Ländern stößt die zur Ausführung der bakteriologischen Untersuchung unternommene Autopsie oft auf große Schwierigkeiten, infolge der Anschauungen der betr. Bevölkerung; unter solchen schwierigen Verhältnissen ist dann der Eingriff an der Leiche auf das Allernotwendigste zu beschränken; glücklicherweise kommt man ja auch bei Cholera und Pest (um die es sich ja bei großen Seuchen fast ausschließlich handelt) fast immer ohne Leichenöffnung aus: bei Pest genügt die Punktion des Bubos bezw. der Milz, bei Cholera Entnahme aus dem Rectum (aus genügender Tiefe!), oder, um bei ersten Fällen absolut sicherzugehen, Entnahme einer Dünndarmschlinge, wozu ein ganz kleiner Einschnitt genügt!

Unter keinen Umständen darf aber die Ausführung der notwendigsten prophylaktischen Maßregeln bis zur definitiven Erledigung der bakteriologischen Untersuchung verschoben werden (die, bei Cholera bis 24 Stunden, bei Pest aber sogar mehrere Tage in Anspruch nehmen kann); bis zur völligen Klarstellung des Falles ist derselbe (sowie seine unmittelbare Umgebung) ganz wie ein positiver Fall zu behandeln (Isolierung, Desinfektion); weitergehende allgemeine Maßnahmen sind natürlich erst nach Erledigung der bakteriologischen Untersuchung zu veranlassen. Vorbedingung für das Gelingen der bakteriologischen Untersuchung ist natürlich die sachgemäße Entnahme und Versendung des Materials; zweckmäßig findet hierüber eine Belehrung der Aerzte statt, sei es durch Broschüren oder Rundschreiben (vergl. z. B. »Anweisung zur Bekämpfung der Pest«[2]), sei es durch gedruckte Gebrauchsanweisungen, die den Entnahmeapparaten beigegeben sind (M. Neisser[10]).

III. Isolierung des Kranken und Maſsnahmen zur Verhütung der Ausstreuung infektiösen Materiales.

Im Prinzip ist die Isolierung des Patienten für alle diejenigen Infektionskrankheiten geboten, die sich durch direkte Ansteckung von Mensch zu Mensch verbreiten; Krankheiten, bei denen eine direkte Uebertragung nicht stattfindet, bedürfen auch keiner Isolierung (wie z. B. Tetanus, Cholera infantum, Malaria). In praxi wird man noch weitere Unterschiede machen, je nachdem der einzelne Fall eine mehr oder minder große Gefahr für die Verbreitung der Infektion darstellt und je nach dem praktischen Erfolge, der von der Isolierung des Einzelfalles im Vergleich zur Wirksamkeit der übrigen Infektionschancen zu erwarten steht.

So wird es z. B. niemandem einfallen, bei Influenza strenge Isolierung des einzelnen Falles zu verlangen, weil deren Erfolg, gegenüber den massenhaften anderen Infektionschancen, gleich Null wäre; eine ähnliche Ueberlegung lässt auch bisweilen bei Masern (wenigstens bei gutartigen Epidemieen) Isoliermaßregeln als überflüssig erscheinen. Auch kann die gleiche Krankheit unter verschiedenen äußeren Umständen sehr verschiedene Maßnahmen rechtfertigen; so bedarf z. B. bei venerischen Erkrankungen der gewöhnliche Patient keiner Isolierung, während eine infizierte Prostituierte streng zu isolieren ist.

In neuester Zeit bricht sich erfreulicher Weise die Erkenntnis der Notwendigkeit einer wirksamen Isolierung auch für solche Krankheiten Bahn, bei denen man noch bis vor kurzem an die Durchführung solcher Maßnahmen nicht hatte denken können; so dringt man z. B. ganz neuerdings mit Recht wieder auf die Isolierung von Abdominaltyphus-Patienten, während dieselben bisher meist in die allgemeinen Krankensäle mitten unter andere Kranke verlegt worden waren; vor allem zeigt sich auch die (durchaus rationelle) Tendenz einer Isolierung gewisser, für die Weiterverbreitung besonders gefährlicher Fälle bei Tuberkulose (vgl. im speziellen Teil!).

Besonders strenge Maßregeln sind natürlich für die exotischen Krankheiten angebracht, da hier, wie schon mehrfach betont, das Bestreben der Gesundheitsbehörden nicht nur auf Bekämpfung, sondern auf rasche völlige Ausrottung der Seuche abzielen muss. Für diese exotischen Krankheiten (nach deutschem Reichsseuchengesetz: Aussatz, Cholera, Gelbfieber, Pest, Flecktyphus und Pocken) ist die Isolierung jedes Falles obligatorisch zu machen; das gleiche sollte aber auch für eine Reihe im Inland heimischer Erkrankungen gefordert werden, bei denen erfahrungsgemäß die Gefahr der direkten Uebertragung sehr bedeutend ist (insbesondere Scharlach, Recurrens, Cerebrospinalmeningitis, Diphtherie und Ruhr).

Wo soll die obligatorische Isolierung des Erkrankten erfolgen, in seiner Wohnung oder in Isolierspitälern? Die Beantwortung dieser Frage hängt ganz von den Verhältnissen ab; sind die Bedingungen für eine zuverlässige Isolierung in der Wohnung des Erkrankten selbst erfüllt (sowohl in Bezug auf die Räumlichkeiten als auch auf den guten Willen und die Zuverlässigkeit der Angehörigen), so ist gegen die Isolierung im Hause nichts einzuwenden; findet der beamtete Arzt die erforderlichen Garantieen nicht gegeben, so ist der Transport nach dem Isolierspital, eventuell selbst zwangsweise, durchzuführen, vorausgesetzt natürlich, dass dieser Transport bei dem Zustand des Kranken nicht eine direkte Gefahr für diesen letzteren involviert!

Dies ist auch der Standpunkt des Deutschen Reichsseuchengesetzes. Wie weit die von seiten des beamteten Arztes für die Zulässigkeit der Isolierung in der eigenen Wohnung zu fordernden Garantieen zu gehen haben, richtet sich wiederum nach der Natur der Krankheit und nach den äußeren Verhältnissen; in einem Falle von Lungenpest wird man z. B. viel strengere Maßnahmen fordern als in einem Fall einfacher Drüsenpest. Für England sieht die »Public Health Act« von 1875 die zwangsweise Ueberführung ins Krankenhaus für folgende Fälle vor: Obdachlosigkeit, Wohnen in einem Raum, der von mehr als einer Familie bewohnt ist, in Asylen, an Bord u. s. w. Im allgemeinen sollte bei gemeingefährlichen Infektionskrankheiten das Verbleiben des Patienten in der eigenen Wohnung nur dann gestattet werden, wenn ein besonderes als Isolierraum einzurichtendes Zimmer für den Kranken verfügbar ist und wenn man des guten Willens und ausreichenden Verständnisses seitens der Angehörigen versichert sein kann. Auch dann ist es bei Cholera und Pest immer noch erforderlich, dass die Wohnung (bezw. das Haus) mit sämtlichen darin befindlichen Personen polizeilich bewacht und vom Verkehr abgeschlossen ist, und dass die Ausführung der Maßregeln täglich seitens des beamteten Arztes kontrolliert wird. Viel besser (und in den meisten Fällen auch im eigensten Interesse des Patienten) ist die Ueberführung in ein wohl eingerichtetes und geleitetes Isolierspital. Außer der Bezugnahme auf Humanität und freie Selbstbestimmung des Kranken (Argumente, die selbstverständlich dem allgemeinen Wohle gegenüber zurücktreten müssen) wird gegen die obli-

gatorische Ueberführung ins Isolierspital meist noch die Befürchtung geäußert, dass eine so rigorose Maßregel, die erfahrungsgemäß vom ungebildeten Publikum (und noch mehr in halb- oder uncivilisierten Ländern) perhorresziert wird, notwendig zur Verheimlichung von Fällen führen müsse. Diese Befürchtung besteht unzweifelhaft häufig zu Recht; die Frage ist dann nur, von zwei Uebeln das kleinere zu wählen, wobei man sich gegenwärtig halten muss, dass jeder nicht ins Hospital überführte Fall stets eine mehr oder minder große dauernde Infektionsgefahr repräsentiert, und andererseits dass der Verheimlichung von Fällen auch in anderer wirksamer Weise gesteuert werden kann; zumal gegenüber einer misstrauischen unwissenden Bevölkerung nützt oft alles Entgegenkommen der Sanitätsbehörden in diesem Punkte gar nichts. Genaue Kenntnis der lokalen Verhältnisse, sowie Takt und Energie sind hierbei unerlässlich, um das im gegebenen Falle richtige Vorgehen finden zu lassen.

Wie lange soll die Isolierung dauern? Für den Fall des tödlichen Ausgangs der Erkrankung ergiebt sich die Antwort auf diese Frage von selbst; über Maßnahmen gegenüber der Leiche vergl. weiter unten. Bei Ausgang in Genesung muss es als Prinzip gelten, den Kranken so lange isoliert zu halten, als derselbe noch infektiös ist; bekanntlich ist die klinische Thatsache der erfolgten vollständigen Genesung keineswegs ein Beweis für die Nichtinfektiosität des Falles; haben doch zahlreiche neuere Erfahrungen gezeigt, dass bei Pestpneumonie, Diphtherie, Cholera, Abdominaltyphus die spezifischen Erreger noch viele Wochen hindurch während der Rekonvaleszenz in gewissen Ausscheidungen (Sputum, Faeces, Harn) in vollvirulentem Zustand und in großen Mengen vorhanden sein können. Für exotische Seuchen ist auch in der Praxis unbedingt nach diesem Rezept zu handeln; kein von Pestpneumonie oder Cholera Genesener sollte aus der Isolierung entlassen werden, bevor nicht durch die bakteriologische Untersuchung der betreffenden Exkrete mindestens einmal (wenn möglich sogar zweimal, um jede Fehlerquelle auszuschließen) die Abwesenheit der spezifischen Erreger festgestellt ist.

Für einheimische Infektionskrankheiten wird sich dieses Prinzip in der Praxis vielleicht vorläufig noch nicht allgemein durchführen lassen; immerhin wird man versuchen, sich diesem Ideal so viel als möglich anzunähern (da wo es die Verhältnisse erlauben!) und jedenfalls wird man sich immer der Verantwortung bewusst bleiben, die eine vorzeitige Aufhebung der Isolierung mit sich bringen kann. Unter allen Umständen müssen solche Rekonvaleszenten bezw. ihre Umgebung auf die Möglichkeit des Fortbestehens der Ansteckung aufmerksam gemacht werden und sinngemäße Vorschriften zur Desinfektion ihrer Exkrete erhalten; (vergl. im speziellen Teil bei Diphtherie).

Auf Bau und Einrichtung von Isolierspitälern kann hier selbstverständlich nicht eingegangen werden; vergl. darüber die Werke von Ruppel [13] und Liebe, Jacobsohn & Meyer [14].

Oft kommt man in die Lage, ein Isolierspital improvisieren zu müssen; entweder kann man dann irgend ein schon vorhandenes und nach seiner Beschaffenheit einigermaßen geeignetes Gebäude benutzen, oder man bedient sich transportabler Baracken oder Zelte.

Ueber Baracken vergl. in den beiden genannten Werken (sowie auch bei Gotschlich [6] über einen von Dr. Schiess-Bey in Alexandrien erfundenen Typus kleiner billiger transportabler Holzbaracken, der sich im heißen Klima besonders bewährt hat); im heißen Klima kann man auch Baracken sehr

leicht durch Verwendung von Stroh- oder Bastmatten, die über Holzrahmen gespannt werden, improvisieren. Unter allen Umständen muss die ganze Anlage übersichtlich und leicht desinfizierbar sein; stets müssen mindestens folgende voneinander getrennte Räumlichkeiten zur Verfügung stehen: getrennte Abteilungen für die verschiedenen Geschlechter, — eine besondere Beobachtungsstation für verdächtige Fälle, in der die Kranken bis zur definitiven Diagnose verbleiben, — Räumlichkeiten für Wärter, Küche, Magazin u. s. w. — Leichenhalle.

Der Transport ansteckender Kranker (G. Meyer[15]) soll in eigens dafür bestimmten Krankentransportwagen erfolgen, die nach jedesmaligem Gebrauch sorgfältig zu desinfizieren sind. Wo dennoch, aus äußeren Gründen, die Ueberführung des Kranken mittelst Privatfuhrwerks oder mittelst der Eisenbahn erfolgen muss, ist dazu stets vorher die Genehmigung der Sanitätsbehörde erforderlich, welch letztere die während und nach dem Transport erforderlichen Sperr- und Desinfektionsmaßregeln anordnen wird. Missbräuchliche Benutzung öffentlicher oder privater Transportmittel für die Ueberführung Infektionskranker ist schwer zu bestrafen. Betreffs der Hygiene des Krankenzimmers, der Behandlung infektiöser Se- und Exkrete, sowie der individuellen Prophylaxe für den Arzt und die Umgebung des Kranken, vergl. im speziellen Teil bei den einzelnen Infektionskrankheiten, sowie bei Rumpel[16] und Jäger[17a].

Im allgemeinen ist nur zu sagen, dass alle unnützen Gegenstände und Personen aus dem Krankenzimmer zu entfernen sind, dass darin die größte Sauberkeit beobachtet und alle Vorschriften des Arztes peinlich genau befolgt werden, sowie insbesondere jede Staubentwicklung sorgfältig vermieden wird; im Krankenzimmer muss sich ein mit desinfizierender Lösung gefülltes Becken befinden, in dem sich Angehörige und Pfleger nach jeder Berührung des Kranken, und insbesondere vor jedem Verlassen des Krankenzimmers und vor jeder Mahlzeit (die selbstverständlich nie in demselben eingenommen werden darf!) die Hände zu desinfizieren haben; ein zweites größeres Gefäß mit desinfizierender Flüssigkeit muss für die Aufnahme der schmutzigen Wäsche u. s. w. bereitstehen. Ueber Ausbildung und Belehrung von Krankenpflegern vergl. Liebe, Jacobsohn & Meyer[14], sowie Jaeger[17b].

Im Anschluss an die Isolierung des Erkrankten seien hier noch die Maßnahmen gegen Weiterverbreitung der Infektion von seiten der Leichen Infektionskranker besprochen. Im Publikum wird diese Gefahr in der Regel sehr überschätzt; demgegenüber ist hervorzuheben, dass die Leiche weit weniger Anlass zur Ansteckung giebt als der Kranke, welcher durch seine infektiösen Ausscheidungen stets neuen Ansteckungsstoff produziert.

Immerhin kann die Leichenwaschung (die besonders im Orient eine bedeutungsvolle religiöse Ceremonie darstellt) zu einer Kontaktinfektion Veranlassung geben und ist daher mit desinfizierender Flüssigkeit (was ganz unauffällig geschehen kann!) und unter ärztlicher Aufsicht auszuführen; auch ist die gewaschene Leiche in ein mit desinfizierender Flüssigkeit getränktes Laken gut einzuhüllen.

Von der ordnungsmäßig eingesargten und gar von der beerdigten Leiche ist aber in praxi überhaupt keine Infektion mehr zu fürchten; (vergl. über das rasche Zugrundegehen der spezifischen Erreger in der beerdigten Leiche Bd. I, S. 216 f.). Maßnahmen, die sich gegen die ein-

gesargte Leiche richten (wie z. B. Beschränkung des Leichengefolges und der religiösen Ceremonieen auf dem Friedhofe u. s. w.) haben daher gar keinen Sinn und werden zudem von der Bevölkerung schwer empfunden. Sehr berechtigt ist dagegen das Verbot von Menschenansammlungen im Trauerhause, sowie ganz besonders das Verbot von Leichenschmäusen; letztere Unsitte hat nachweislich schon oft zur Ausbreitung der Cholera geführt (vergl. AMSTERDAMSKY[18]).

IV. Die Ueberwachung und Beobachtung der Angehörigen und sonstiger der Infektion nachweislich ausgesetzt gewesenen Personen stellt eine Ergänzung der soeben geschilderten Isolierungsmaßregeln dar. Selbst bei promptester Ausführung dieser letzteren Maßnahmen, und selbst wenn (was leider durchaus nicht immer der Fall ist!) die Erkrankung so frühzeitig gemeldet worden war, als überhaupt die Diagnose gestellt werden konnte, so darf man sich doch nicht verhehlen, dass von Beginn der Erkrankung an bis zum Einsetzen unserer Maßnahmen Gelegenheit genug zur Uebertragung des Virus auf die nächste Umgebung (Angehörige, Pfleger u. s. w.) vorhanden war.

Es ist daher durchaus rationell, diese möglicherweise bereits infizierten Personen während der vollen Dauer der für die betr. Seuche geltenden Inkubationszeit unter ärztlicher Beobachtung zu halten. Bei einheimischen Infektionskrankheiten genügt ärztliche Revision ohne Aufenthaltsbeschränkung (event. mit gleichzeitiger prophylaktischer Anwendung der Schutzimpfung; vergl. bei Diphtherie weiter unten!); für Cholera und ausnahmslos für Lungenpest hingegen ist Internierung der Observanden anzuordnen, sei es in der eigenen (vorher selbstverständlich desinfizierten!) Wohnung, sei es (was bedeutend vorzuziehen!) in eigenen Anstalten (»Segregation Camps«); vergl. über die Anwendung dieser letzteren im Großen in Indien die Berichte der deutschen, englischen und ägyptischen Pestkommissionen. Die Anwendung der bakteriologischen Untersuchung erlaubt bei Cholera die Zeit der Internierung erheblich abzukürzen; ist die (eventuell der Sicherheit halber zweimal ausgeführte) bakteriologische Untersuchung (Peptonwasserkultur nach 8 und nach 24 Std.) der Faeces negativ ausgefallen, so kann die betr. Person unbesorgt als völlig unverdächtig aus der Observation entlassen werden; meist wird dies schon nach 1—2 Tagen möglich sein. — Betr. dauernder Observation der gesunden Angehörigen bei Lepra vergl. daselbst im speziellen Teil.

V. Meidung der Infektionsgelegenheit.

In einer Reihe von Fällen ist es nicht möglich, durch alleinige Anwendung der Isolierung des Erkrankten eine wirksame Prophylaxe und Bekämpfung der betreffenden Infektionskrankheit zu erreichen: sei es, dass man mit der Thatsache rechnen muss, dass viele (insbesondere die leichten und latenten Fälle) gänzlich den Maßnahmen entgehen, sei es, dass bei der betreffenden Krankheit und unter den gegebenen örtlichen und sozialen Bedingungen eine wirksame und dauernde völlige Isolierung des Kranken überhaupt nicht möglich ist (Tuberkulose, Trachom, venerische Erkrankungen u. s. w.). In solchen Fällen tritt dann die Meidung der Infektionsgelegenheit in ihr Recht; zu diesem Zweck können wirksame Maßnahmen teils von seiten und für den Erkrankten selbst, teils von seiten und für das Publikum (mit spezieller Berücksichtigung besonders exponierter Personen) ins Werk gesetzt werden.

1. Von seiten des Erkrankten kommt zweierlei in Betracht. Wenn auch eine vollständige Isolierung unmöglich bezw. aus Gründen der Humanität unthunlich ist (z. B. Behandlung von Leprafällen in der Familie bei nur vereinzeltem Auftreten!), so kann doch der Kranke von gewissen Verhältnissen und aus gewissen Milieus ferngehalten werden, die ihrer Natur nach eine besonders große Gefahr der Weiterverbreitung der Infektion involvieren. Hierher gehört die Frage des Heiratsverbotes bezw. der Notwendigkeit eines Ehekonsenses für Lepröse, Tuberkulöse, und venerisch Erkrankte; weiterhin die Fernhaltung Tuberkulöser aus der Armee, aus gewissen Berufsarten (Ammen u. s. w.), worüber im speziellen Teil mehr!

Noch wichtiger seitens des Kranken ist die Erlernung des hygienisch richtigen Verhaltens im Verkehr mit seiner Umgebung, wobei in erster Linie Reinlichkeit und außerdem die Befolgung gewisser meist recht einfacher Vorschriften (z. B. beim Husten, für Ess- und Trinkgeschirr u. s. w.) zu nennen sind; vergl. im speziellen Teil bei Tuberkulose, Lepra, Trachom, venerische Krankheiten).

2. Von seiten des Publikums kommt gleichfalls an allererster Stelle die Reinlichkeit in Betracht (und zwar sowohl am eigenen Körper, als auch in Haus und Hof). Insbesondere für die Pest haben die übereinstimmenden Erfahrungen aller Beobachter der letzten Jahre ergeben, dass die Seuche fast ganz ausschließlich unter den niedrigen Bevölkerungsschichten wütet, während Personen, die auch nur die elementarsten hygienischen Vorschriften beobachten, selbst inmitten eines ganz durchseuchten Stadtteils fast absolut sicher sind. Leider steht es mit der Reinlichkeit selbst in civilisierten Ländern und unter den sog. »besseren Ständen« oft nicht wie es sollte (Fingernägel!, vergl. auch BORNTRÄGERS[19] interessante Studie über »die Hand in ihrer Bedeutung als Infektionsträger«); ja in manchen Gegenden Europas gehören Vollbäder selbst bei den Angehörigen der »besseren Stände« zu den allergrößten Seltenheiten. Es wäre schon viel erreicht, wenn die folgenden elementaren Reinlichkeitsvorschriften allgemein beobachtet würden: täglich mehrmaliges Waschen der Hände mit Wasser und Seife, insbesondere nach jeder Benutzung des Abtritts und vor jeder Mahlzeit; sorgfältige Reinhaltung der Nägel; tägliche Reinigung des Gesichtes und Halses, der Mundhöhle und der Zähne; tägliche Abwaschung der äußeren Geschlechtsteile und des Afters; regelmäßige Reinhaltung der Füße; von Zeit zu Zeit ein Voll- oder Brausebad, wozu ja heutzutage die Volks- und Schulbäder (LASSAR[20]) günstige Gelegenheit geben. Besonders für Säuglinge und Kinder sind häufige Reinigungsbäder unbedingt erforderlich.

Ueber Reinlichkeit in der Wohnung, sowie über individuelle Prophylaxe bezüglich Nahrung und Trinkwasser, vergl. das letzte Kapitel dieses Abschnitts (S. 44ff.). — Neben diesen allgemeinen hygienischen Vorschriften für das tägliche Leben, deren gewissenhafte Einhaltung die beste Bürgschaft gegen Infektion gewährt, kommen dann noch gegenüber einer im konkreten Fall vorhandenen Ansteckungsgefahr die folgenden Maßnahmen in Betracht.

Die Vermeidung der direkten Ansteckung ist eigentlich so selbstverständlich, dass sie kaum der Erwähnung bedürfte; immerhin sei auf die folgenden Uebelstände und Unsitten besonders hingewiesen. Da sind zunächst die sog. Krankenbesuche, die oft nur aus Neugier gemacht werden und dem Kranken selbst meist mehr schaden als nutzen; ohne dringende Veranlassung sollte niemand das Zimmer, in dem ein ansteckender Kranker verpflegt wird, betreten; muss es dennoch geschehen, so soll man sich jedenfalls aller unnötigen Berührungen enthalten (z. B. sich nicht etwa auf das Bett setzen, den Kranken umarmen und küssen u. s. w.). Ueber spezielle Prophy-

laxe seitens des Arztes und Pflegepersonals vergl. weiter unten! — Eine gefährliche Unsitte ist auch das Küssen von Kindern auf den Mund, wodurch insbesondere leicht eine Uebertragung etwaiger im Munde des Erwachsenen latent schmarotzender Diphtheriebazillen auf die empfänglichen Schleimhäute des Kindes stattfinden kann! Desgleichen sei hier der in manchen Gegenden üblichen Unsitte gedacht, dass säugende Frauen fremde Säuglinge (bei Besuchen u. s. w.) an der eigenen Brust tränken! Solchen oft recht fest eingewurzelten Missbräuchen gegenüber hilft nur ganz allmählich Belehrung und bessere hygienische Einsicht im großen Publikum.

Wenn so auf der einen Seite bei der Vermeidung von Ansteckung im gewöhnlichen Leben häufig selbst die einfachsten Vorsichtsmaßregeln außer acht gelassen werden, so ist andererseits in Seuchezeiten oft eine arge Uebertreibung der Ansteckungsfurcht zu konstatieren, die bisweilen zu ganz unsinniger Panik und massenhafter Auswanderung aus der verseuchten Ortschaft führt, ohne dass die Leute bedenken, dass sie sich dabei oft in Verhältnisse begeben, die hygienisch viel bedenklicher sind als eine vernünftige Lebenshaltung am infizierten Orte selbst (Zusammengepferchtsein auf den aus einem verseuchten Hafen abgehenden Schiffen; Mangel an geeigneter Unterkunft auf der Reise u. s. w.) und dass gerade durch einen solche Massenauszug unter ungünstigen hygienischen Bedingungen die Ausstreuung des Contagiums gefördert werden kann! Das Verlassen einer infizierten Stadt ist für Leute, die gewillt und imstande sind, die (relativ einfachen) Schutzmaßregeln genau zu beobachten, selbst in halbcivilisierten Ländern nicht notwendig. Unter ganz primitiven Verhältnissen hingegen mag hier und da selbst die behördlich angeordnete zwangsweise Räumung einer ganzen Ortschaft das einzige Radikalmittel zur Ausrottung der Seuche sein; selbst wilde Völkerschaften (am Himalaya, in Uganda) kennen sehr genau den Wert dieser Maßregel gegenüber der Pest und verlassen schleunigst ihre Dörfer, sobald sich auffallende Sterblichkeit unter den Ratten zeigt (Koch). In ähnlicher Weise kann z. B. auch im Kriege oder bei Expeditionen die Aufgabe des Lagerplatzes erforderlich sein, um eine allgemeine Malariainfektion zu verhüten!

Neben der Meidung der direkten Ansteckungsquelle kommt dann noch eine Reihe von anderen Maßregeln in Betracht, die sich auf Meidung von speziellen Verhältnissen und Oertlichkeiten beziehen, die erfahrungsgemäß der Vervielfältigung der Infektionschancen Vorschub leisten (Meidung der Ansteckung am dritten Ort!). Hierher gehört das Verbot oder die möglichste Beschränkung von Pilger- und Wallfahrten, Märkten, Messen, Volksfesten, Manövern, Rekrutenaushebung u. dergl. in Epidemiezeiten. Ganz besondere Erwähnung verdient die Maßregel der Fernhaltung (an ansteckenden Krankheiten) erkrankter Schulkinder und ihrer Geschwister von der Schule, sowie eventuell Schließung der Schule in stark verseuchten Oertlichkeiten; (über sanitätspolizeiliche Verordnungen in Deutschland vergl. bei Gärtner[8], S. 41 ff., sowie Litteratur Nr. [21–24], in der Schweiz Litteratur Nr. [25], russische Bestimmungen Litteratur Nr. [26]).

Erkrankte Kinder sind bis zur vollständigen Genesung, d. h. bis zu dem Moment, an dem sie nicht mehr infektiös sind (Ende der Abschuppungsperiode bei Scharlach, negativer Ausfall der bakteriologischen Untersuchung bei Diphtherie) vom Schulbesuch auszuschließen; desgleichen die Geschwister bis nach Ablauf einer der maximalen Dauer der Inkubationsperiode entsprechenden Zeit nach Erledigung des Falles (sei es durch Tod, oder durch Ueberführung ins Spital, oder durch Genesung.) Die beste Garantie für die gewissenhafte und

rationelle Ausführung dieser Maßnahmen liegt in der kontrollierenden Thätigkeit des Schularztes, — eine hygienische Institution, deren Notwendigkeit (zuerst von H. COHN betont) immer mehr anerkannt wird. Der Schulschluss am verseuchten Orte selbst ist dann von großem Nutzen, wenn man mit dem häufigen Vorhandensein latenter oder leichtester Fälle zu rechnen hat (Masern, Scharlach, Diphtherie, Keuchhusten); diese Maßregel erfüllt jedoch ihren Zweck nur dann (ZADEK[27]), wenn die Kinder auch außerhalb der Schule vor der Infektion behütet werden und nicht etwa sich überall ohne Aufsicht herumtreiben. — Vor der Wiederzulassung zum Schulbesuch ist das geheilte Kind zu baden, sowie seine Kleidung zu desinfizieren (VOLLMER[28]).

3. Spezielle strenge Maßregeln zur Vermeidung der Ansteckung rechtfertigen sich für besonders gefährdete Personen, sei es dass dieselben eine höhere Empfänglichkeit für die betreffende Erkrankung besitzen, oder dass sie, der Natur der Sache nach, häufigen Gelegenheiten zur Infektion ausgesetzt sind. Im ersteren Falle kommen besonders strenge Isoliermaßregeln in Betracht; so entfernt man z. B. exponierte Kinder aus tuberkulösen Familien und lässt sie auswärts erziehen, um sie vor der daheim beständig drohenden Infektion zu behüten; so mögen z. B. in Influenzazeiten alte oder geschwächte Individuen (für welche die Influenza in hohem Grade gefahrbringend ist) versuchen, sich möglichst vollständig vom Verkehr mit der Außenwelt abzuschließen; hat doch die Erfahrung gezeigt, dass ein solcher vollständiger Abschluss (z. B. in geschlossenen Anstalten) mit großer Sicherheit gegen die Influenzainfektion schützt. — Von Personen, die besonders häufigen Gelegenheiten zur Ansteckung ausgesetzt sind, seien vor allem Aerzte und Krankenpfleger genannt; bei diesen handelt es sich wiederum nicht allein um den Schutz ihrer eigenen Person, sondern auch um die Verhütung einer Weiterverbreitung der Infektion durch dieselben (in der Rolle von Mittelpersonen) auf andere Personen ihrer Klientel; letztere Rücksicht kann unter gewissen Umständen sogar prädominieren (Verhütung der Verschleppung des Kindbettfiebers durch Hebammen). In erster Linie haben sich Arzt und Pfleger aller unnötigen Berührungen des Kranken zu enthalten; es ist unglaublich, wie viel in dieser Beziehung, auch gerade bei der ärztlichen Untersuchung, gefehlt wird! Es ist z. B. ganz unnötig, an einem typischen Hauterysipel lange herumzutasten; auch die Auskultation mit dem bloßen Ohr ist recht gefährlich (Lungenpest) und daher durch Anwendung des Stethoskops zu ersetzen; direktes Anhusten seitens des Patienten ist strengstens zu vermeiden. Andere einfache Vorsichtsmaßregeln für den Arzt bestehen im Ablegen der Oberkleider im Vorzimmer, Aufstreifen der Aermel und Beinkleider und gründlicher Desinfektion der Hände und der Stiefelsohlen (event. auch Abbürsten der vordersten Teile der Aermel und der untersten Teile der Beinkleider) mittelst Sublimatlösung nach vollzogener Untersuchung des Kranken bezw. vor Verlassen des Krankenzimmers. Die Sublimatlösung trägt der Arzt am besten fertig bereitet in einem kleinen Fläschchen in der Tasche, da man sie am Orte selbst (besonders unter primitiven ärmlichen Verhältnissen) nicht immer bereiten kann; nach der Desinfektion werden die Hände nicht etwa an einem beliebigen, im Zimmer befindlichen (und möglicherweise infizierten) Handtuch abgetrocknet; sondern entweder benutzt der Arzt hierzu sein eigenes Taschentuch oder (noch besser für den gründlichen Erfolg der Desinfektion) er lässt das Sublimat durch Verreiben an den Händen allmählich antrocken.

In vielen Fällen wird der Arzt mit diesen Maßregeln, sowohl für sich, als auch für seine Angehörigen und seine übrige Klientel, auskommen; auch wird er im allgemeinen den Besuch beim ansteckenden Kranken an das Ende seiner Visiten legen. Hat man es aber mit außerordentlich infektiösen

Erkrankungen (Scharlach, Lungenpest) zu thun, und das womöglich noch unter Verhältnissen, wo sich alle Infektionsmöglichkeiten nicht genau übersehen lassen, so muss man auch wirklich gewissenhaft strenge Schutzmaßregeln anwenden und sich nicht billigen Selbsttäuschungen hingeben, wie z. B. dass die infizierte Kleidung durch einen Spaziergang »in der frischen Luft« beseitigt werden könne. Unter solchen Verhältnissen wird der Arzt über seiner Kleidung einen (leicht desinfizierbaren) leinenen Ueberrock tragen, oder nach dem Krankenbesuch seine Kleidung im Dampfofen (kleine praktische Modelle, mit Spiritus oder Gas heizbar, für das Sprechzimmer des Arztes von Thursfield) sterilisieren. Die mehrfach empfohlenen Schutzmasken (vom Arzte zu tragen) gegen Tröpfcheninfektion (bei Tuberkulose, Diphtherie, Lungenpest u. s. w.) sind zwar theoretisch ganz richtig ausgedacht, dürften aber in ihrer Anwendung in der Praxis auf die größten Schwierigkeiten stoßen; am ehesten wären sie noch bei der Lungenpest berechtigt.

Noch wichtiger, aber ungleich schwieriger in der Ausführung, sind die Maßregeln für den Pfleger; einmal, weil er in viel innigeren, langdauernden Kontakt mit dem Kranken kommt, zweitens auch, weil sein Verständnis und sein Verantwortlichkeitsgefühl meist geringer entwickelt ist als das des Arztes. Am besten ist es, wenn schon in seuchefreier Zeit geeignete Kräfte zu Krankenpflegern ausgebildet werden; vergl. über diese Ausbildung die sehr detaillierte Schilderung Dietrichs[14]. Bei besonders infektiösen Krankheiten (und ausnahmslos bei exotischen Seuchen!) sollte für solche Erkrankungsfälle, die nicht ins Hospital überführt, sondern in der eigenen Wohnung behandelt werden, die Zuziehung eines geprüften Krankenpflegers obligatorisch gemacht werden. Für den Pfleger gelten im allgemeinen dieselben Schutzmaßregeln, wie für den Arzt (vergl. oben); stets soll der Pfleger eine besondere leicht desinfizierbare Kleidung oder doch mindestens einen leinenen Ueberrock tragen; nie soll er im Krankenzimmer essen und trinken; auch muss er dafür sorgen, dass Reste von Esswaren, die der Kranke übriglässt, sogleich zerstört und nicht etwa von den Angehörigen oder anderen Personen verzehrt werden! Bei gewissen sehr infektiösen Krankheiten (Pocken, Scharlach, Lungenpest) ist der Pfleger in der Wohnung des Kranken zu internieren und sein Verkehr mit der Außenwelt erst nach vorgängiger Desinfektion und nach einer (der Inkubationszeit entsprechenden) Observation wieder zu gestatten. Ueber die Abstinenz von geburtshilflicher Thätigkeit, welche Aerzte und Hebammen nach Behandlung von Wundinfektionen und insbesondere Puerperalfieber zu beobachten haben vergl. den betr. Abschnitt im speziellen Teil. — Die hier für das Heilpersonal angegebenen Schutzmaßregeln sollten sinngemäße Anwendung auch auf andere Personen, die mit den Kranken in intime Berührung kommen, finden (z. B. auf Geistliche).

VI. Vernichtung des infektiösen Materiales durch Desinfektion

vergl. »Desinfektionspraxis« und im speziellen das Kapitel »Wohnungsdesinfektion«.

VII. Praktische Durchführung der prophylaktischen Mafsnahmen und Organisation des öffentlichen Sanitätsdienstes.

Ein spezielles Eingehen auf die bestehenden Verhältnisse der Organisation des Sanitätswesens würde den Rahmen dieses Handbuchs weit überschreiten (vergl. Rapmund[7a]): eine außerordentlich lebensvolle und kritische Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der deutschen Verhältnisse, siehe bei Gärtner[8], vergl. auch das neue preußische Gesetz über den Dienst des Kreisarztes[8a]. Hier seien nur die Prinzipien

angegeben, nach denen in der Praxis eine sinngemäße Durchführung der prophylaktischen Maßnahmen, wie sie in den vorangegangenen Paragraphen geschildert sind, erfolgen kann; denn bei der Seuchenprophylaxe kommt es nicht nur auf das »was« der Maßnahmen, sondern ebensowohl auf das »wie« der Ausführung an, wenn nicht alles in nutzlosen Schematismus ausarten und die Maßnahmen nicht bloß auf dem Papiere stehen sollen!

Die wesentlichste Bedingung für das Gelingen der Seuchenprophylaxe, gerade gegenüber dem plötzlichen unvermuteten Ausbruch exotischer Seuchen, ist, dass das ganze System schon in normaler Zeit fertig durchgebildet und das nötige Material und Personal vorhanden sein muss. Die Leitung der Maßnahmen muss in der Hand eines Fachmanns, eines Hygienikers, liegen; ganz besonders gilt auch das wieder für exotische Seuchen; eventuell ist ein hygienischer Sachverständiger an Ort und Stelle zu entsenden. Vergl. über die unzweckmäßigen Erfahrungen, die man früher bei der Pestbekämpfung in Bombay unter Leitung von Ingenieuren, Verwaltungsbeamten u. s. w. gemacht hat, die kritische Darstellung BITTERS[29]. Auch die früher oft beliebte Leitung der Seuchenbekämpfung durch lokale Sanitätskommissionen muss als durchaus irrationell bezeichnet werden; denn einerseits wird dadurch eine wirklich einheitliche Leitung und Verantwortlichkeit unmöglich gemacht; ferner werden solche Körperschaften nur allzu oft durch lokale Rücksichten mehr oder minder gebunden sein und daher die nötige Unabhängigkeit im Handeln vermissen lassen. (Ueber die bedeutsame Rolle, welche diese Sanitätskommissionen in Bezug auf Belehrung des Publikums spielen können, vergl. weiter unten.) Von größter Wichtigkeit ist die Beschaffenheit derjenigen Organe, die bei der Seuchenbekämpfung mit dem Publikum direkt zu thun haben, d. h. der beamteten Aerzte; auf ihrer Zuverlässigkeit beruht in letzter Linie sowohl die Erkenntnis der Verbreitung der Seuche, als auch die Art der Ausführung und der Wert der prophylaktischen Maßnahmen. Für die Brauchbarkeit des beamteten Arztes ist hauptsächlich zweierlei zu fordern: spezielle Ausbildung für seinen hygienischen Beruf und unabhängige Stellung.

In ersterer Beziehung darf man sich nicht bloß auf Erreichung einer bestimmten Ausbildung zur Zeit des Physikatsexamens beschränken, sondern es muss unbedingt für Weiterbildung gesorgt werden, damit der beamtete Arzt mit dem Fortschritt der Wissenschaft sich stets auf der Höhe hält; Mittel hierzu bieten regelmäßige Fortbildungskurse für Medizinalbeamte, die in hygienischen Instituten abgehalten werden; mit Recht weist GÄRTNER[5] auf die bedeutsamen Mittel hin, welche die deutsche Heeres- und Marineverwaltung für die Weiterbildung ihrer beamteten Aerzte aufwendet (Abkommandierungen an hygienische Institute, an das Hamburger Institut für Tropenhygiene (NOCHT[30]) — Errichtung eines hygienischen Instituts für jedes Armeekorps u. s. w.). Für Gewährung einer von äußeren Einflüssen (Rücksichtnahme auf Klientel u. s. w.) unabhängigen Stellung — welche doch die Conditio sine qua non für das ersprießliche Wirken des beamteten Arztes ist — gehört in erster Linie eine anständige Besoldung, so dass der beamtete Arzt nicht auf seine Privatpraxis angewiesen ist; auch das Verhältnis des beamteten zum behandelnden Arzt, in dessen Sphäre der erstere ja oft genug einzugreifen und auf dessen Mitwirkung er sich zu basieren hat, wird viel einfacher, wenn sich die beiden Kollegen nicht als Konkurrenten gegenüberstehen. Betreffs der Frage, ob dem beamteten Arzt die Privatpraxis ganz zu verbieten sei,

lassen sich gewichtige Gründe für und wieder anführen; dafür spricht die ausschließliche Konzentration der Thätigkeit auf den amtlichen Bereich und das Fehlen jeder Konkurrenz mit den behandelnden Kollegen (Gründe, die unter allen Umständen für die höheren Sanitätsbeamten die Privatpraxis ausschließen); dagegen spricht die Befürchtung, dass der beamtete Arzt ohne klinische Thätigkeit nur allzuleicht die Fühlung mit der Praxis verlieren kann; zweckmäßig ist es unter Umständen, die eigentliche Privatpraxis zu verbieten, aber Hospital- und konsultierende Praxis zuzulassen. Zur unabhängigen Stellung des beamteten Arztes gehört ferner unbedingt, dass seine Aufgabe und Verantwortlichkeit klar präzisiert ist, dass Kompetenzstreitigkeiten und ungenügende unklare Instruktionen streng vermieden werden und dass endlich dem beamteten Arzt gesetzlich eine gewisse Initiative gewährleistet ist. In dieser letzteren Beziehung zeigt das neue deutsche Reichsseuchengesetz einen bedeutenden Fortschritt, indem hier der beamtete Arzt »bei Gefahr im Verzuge« ermächtigt und verpflichtet ist, die notwendigen Anordnungen selbst zu treffen, während früher (und auch jetzt noch in vielen Punkten!) dem beamteten Arzt nur eine referierende, nicht aber eine exekutive Rolle zukam.

Aber nicht nur für diesen speziellen Punkt (der Regelung der Befugnisse des beamteten Arztes gegenüber der Verwaltungsbehörde), sondern ganz im allgemeinen für die Durchführung der Seuchenprophylaxe und -bekämpfung ist ein Seuchengesetz unentbehrlich. Wir dürfen es uns nicht verhehlen, dass die wesentlichsten Maßnahmen, wie sie im vorangegangenen geschildert worden sind, als Isolierung des Kranken, Observation infektionsverdächtiger Person, Meldepflicht, Wohnungsdesinfektion, Verkehrsbeschränkungen u. s. w., sämtlich in die persönliche Selbstbestimmung des einzelnen, und zum Teil sogar in recht empfindlicher Weise, eingreifen. Nun ist es ja zwar absolut selbstverständlich, dass die Freiheit des Individuums unter Umständen dem Wohle der Allgemeinheit untergeordnet werden muss, insbesondere, wenn es sich um Abwehr eines der Gesamtheit drohenden Unheils handelt; aber jedenfalls wird man nicht erwarten dürfen, dass diese Unterordnung immer gutwillig erfolgt, und daher ist eine gesetzliche Festlegung dieser Pflichten, sowie Strafbestimmungen gegenüber Nichtbefolgung dieser Vorschriften durchaus unentbehrlich. Das deutsche Reichsseuchengesetz wird dieser Aufgabe in allen wesentlichen Punkten gerecht; leider aber bezieht sich dasselbe nur auf sechs exotische Krankheiten (Cholera, Pest, Gelbfieber, Lepra, Flecktyphus und Pocken); es wäre dringend zu wünschen, dass sinngemäße gesetzliche Bestimmungen auch für die im Inland einheimischen Infektionen geschaffen würden, von denen manche (Scharlach, Diphtherie, Abdominaltyphus, Tuberkulose) eine mindestens ebensogroße Bedeutung für die Allgemeinheit haben wir die oben genannten sechs exotischen Seuchen.

Neben der zweckmäßigen Organisation des öffentlichen Gesundheitswesens ist möglichst Belehrung des Publikums und Erziehung des Volkes zu hygienischer Lebensweise anzustreben. Es muss zwar ausdrücklich hervorgehoben werden, dass auch in halb- oder uncivilisierten Ländern und inmitten einer unwissenden oder wohl gar widerstrebenden Bevölkerung durch zweckmäßige Organisation und strenge Maßnahmen eine erfolgreiche Bekämpfung der Seuchen durchführbar ist. Aber erstens ist das doch nur mit Aufwand großer Mittel und unter sehr bedeutenden Schwierigkeiten möglich; zweitens handelt es sich dabei meist um große Volksseuchen (Cholera und Pest), denen gegenüber die Furcht vor Ansteckung im Publikum unser Bundesgenosse wird und daher Ausnahmebestimmungen durchgesetzt werden können. Ungleich

leichter ist aber die Aufgabe der Seuchenprophylaxe in civilisierten Ländern, und wenn heute das Schreckgespenst der Pest Europa gegenüber seine frühere Macht verloren hat, so ist das im wesentlichen dem Fortschritt der Civilisation, der besseren Lebenshaltung und Einsicht der Bevölkerung zu danken. Gar gegenüber den einheimischen Infektionskrankheiten lassen sich Erfolge nur in beständigem Streben erzielen und ist hierbei eine dauernde Mitwirkung und ein gewisses Verständnis des Publikums unerlässlich.

Die hygienische Schulung des Volkes muss mit der Erziehung zur Reinlichkeit beginnen; wohlthätig wirken hierbei insbesondere die Institutionen der Schulbäder und der Haushaltungsschulen. Eine treffliche Schulung ist für den jungen Mann, in dieser, wie in anderer Beziehung der Dienst im Heere. Ferner sollte eine leicht fassliche Belehrung über die wichtigsten hygienischen Fragen obligatorisch in den Lehrplan aller Schulen (Burgerstein[32]) aufgenommen werden; auch volkstümliche Bücher und Broschüren wie z. B. das vom Kaiserl. Gesundheitsamt herausgegebene Gesundheitsbüchlein, das Tuberkulose-Merkblatt (vergl. auch Sucks[31] Gesundheitsfibel), sowie populäre Kurse (Jäger[17b]) vermögen viel Gutes zu stiften, doch kann selbstverständlich ihr Einfluss nie so weit reichen als derjenige der Schule. Ueber die Notwendigkeit besserer hygienischer Belehrung vergl. insbesondere das Kapitel über spezielle Prophylaxe der venerischen Infektionen! — In Epidemiezeiten muss außerdem eine spezielle Belehrung des Publikums einerseits zur Anwendung der nötigen Schutzmaßregeln, andererseits zur Verhütung von Panik und Uebertreibung stattfinden, sei es durch Kundgebungen in der Presse, durch öffentlichen Anschlag oder durch unentgeltlich zu haltende öffentliche Vorträge. In erster Linie soll diese Belehrung natürlich (schon um Missverständnisse zu vermeiden) von ärztlicher (insbesondere von amtsärztlicher) Seite ausgehen; daneben aber wird eine Verbreitung dieser ärztlichen Belehrung durch andere Persönlichkeiten (Geistliche, Fabrikvorstände, Arbeitgeber u. s. w.) hochwillkommen sein. In dieser Beziehung vermögen auch die (in Preußen durch Regulativ von 1835 eingesetzten) lokalen Sanitäts-Kommissionen viel Gutes zu stiften, weil sie die betr. lokalen Verhältnisse sehr genau kennen und das Vertrauen der betreffenden Bevölkerung genießen; so stellen sie eine sehr zweckmäßig vermittelnde Instanz zwischen dem Publikum und der Sanitätsbehörde dar.

Litteratur.

[1] Rundschreiben des deutschen Reichskanzlers, betr. Bekämpfung der Cholera, vom 17. Juni 1893; s. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, 1893. — [2] »Anweisung zur Bekämpfung der Pest«, Anlage 9. Beilage zu Nr. 38 der Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, 1902. — [3] Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, 1900, Nr. 7, S. 145. — [4] Wernich, Leichenwesen in Th. Weyls Handbuch d. Hyg., Bd. 2. — [5] Th. Weyl, Allgemeine Prophylaxe, ebd., Bd. 9. — [6] E. Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg., 1900. — [7] Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, 1899, Nr. 29, S. 598. — [7a] Rapmund, »Das öffentl. Gesundheitswesen, Allg. Teil« in Frankenstein & v. Heckels Handbuch d. Staatswissensch., III. Abt., 6. Bd., Leipzig 1901. — [8] A. Gärtner, Verhütung d. Uebertragung und Verbreitung ansteckender Krankheiten (in Pentzoldt & Stintzings Handbuch der Therapie inn. Krankh., Bd. 1), 1902. — [8a] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1899, 878. — [9] Flügge, Die Cholera in Oberschlesien 1894, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 12. — [10] M. Neisser & Heymann, Klin. Jahrbuch, 1899, Bd. 7. — [11] C. Fränkel, Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 5. — [12] Mewius, Zeitschr. f. Medicinalbeamte, 1900, S. 553. — [13] Ruppel, Bau u. Einricht. von Krankenhäusern in Th. Weyls Handbuch d. Hyg., Bd. 5. — [14] Liebe, Jacobsohn & Meyer, Handbuch der Krankenversorgung u. Krankenpflege, Bd. 1, Berlin 1899. — [15] G. Meyer, Hyg. Rundschau, 1900, 546. — [16] Rumpel, ref. ebd., 1899, 772. — [17] Jäger, [a] Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 18; Zeitschr. f. Krankenpflege, 1896, Nr. 11. [b] Hyg. Rundschau, 1898, Nr. 14. — [18] Amsterdamsky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 1894. — [19] Born-

TRÄGER, ref. Hyg. Rundschau, 1900, 613. — [20] LASSAR, Die Kulturaufgabe der Volksbäder, Rede (Berlin, Hirschwald), 1889. Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 22. — [21] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1888, 750. — [22] ebd., 1897, 424. — [23] ebd., 1898, 696. — [24] ebd., 1900, 1091. — [25] ebd., 1899, 111. — [26] ref. Hyg. Rundschau, 1898, 379. — [27] ZADEK, ebd., 1896, Nr. 7/8. — [28] VOLLMER, Bot. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 34. — [29] H. BITTER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 448, 1899. — [30] NOCHT, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 12. — [31] SUCK, Gesundheitsfibel, Berlin (Dames) 1900, ref. Hyg. Rundschau, 1902, 125. — [32] BURGERSTEIN, Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege, 1897, Nr. 7.

D. Bekämpfung der Infektionserreger innerhalb des empfänglichen oder bereits infizierten Organismus.

Der wesentlichste Teil der Prophylaxe von Infektionskrankheiten wird im allgemeinen immer in den in den beiden letzten Abschnitten geschilderten Maßnahmen enthalten sein, welche die Fernhaltung, Isolierung, Vermeidung und Unschädlichmachung der Infektionsquelle zum Ziel nehmen. Trotzdem die praktische Erfahrung (insbesondere bei Cholera und Pest) die glänzende Wirksamkeit dieser äußeren hygienischen Maßregeln genugsam dargethan hat, dürfen wir uns doch nicht verhehlen, dass diese Maßnahmen nicht immer mit völliger Sicherheit das Eindringen von Krankheitserregern in den Organismus verhüten können, ja dass sogar für gewisse Infektionskrankheiten ein solcher äußerer Schutz allein unter Umständen versagt, weil eben entweder die Gelegenheit zur Infektion sehr verbreitet ist (Tuberkulose) oder die Uebertragung des Virus sehr leicht erfolgt (Variola). Unter solchen Umständen hat man sich nach Mitteln umgesehen, um auch dem in unsern Körper eingedrungenen Virus gegenüber gewaffnet zu sein, sei es dass man die Disposition zur Infektion zu vermeiden bezw. möglichst herabzusetzen suchte, sei es dass man sogar noch innerhalb des Organismus den daselbst schon eingedrungenen und etablierten Krankheitskeim zu bekämpfen und zu vernichten trachtete.

I. Die Maßnahmen die sich gegen die individuelle Disposition richten, können verschiedener Art sein.

a) Allgemeine Kräftigung des Körpers und Hebung seines Ernährungszustandes, sowie im allgemeinen hygienisch zweckmäßige und geregelte Lebensweise. Es ist allbekannt, dass ein kräftiger wohlgenährter Organismus der Infektion weit besser widersteht als ein schwächlicher unter ungenügender Ernährung leidender Körper. So unbestritten und wertvoll aber auch diese Erkenntnis für die individuelle Prophylaxe im einzelnen Falle ist, so wenig sind wir vorläufig leider in der Lage, dieselbe praktisch für die großen Massen zu realisieren, weil wir hier mit der harten Wirklichkeit der sozialen Verhältnisse zu rechnen haben. Wir dürfen uns nicht verhehlen, dass, trotz aller Fortschritte, die unbestritten auch in dieser Hinsicht gemacht worden sind, doch noch heutzutage (und auch für absehbare Zukunft) ein großer Teil der niederen Bevölkerungsschichten bezüglich Nahrung, Wohnung und sonstiger Lebensführung in hygienisch durchaus ungenügenden Verhältnissen lebt, selbst in den civilisiertesten Staatswesen. Jedenfalls wäre es ganz verfehlt, alles Heil von der Verbesserung der Lebenshaltung zu erwarten und unterdessen in stummer Resignation die Hände in den Schoß zu legen; da solche Fortschritte nur ganz langsam, im Laufe von Jahrzehnten errungen werden können, so hieße eine solche einseitige Betonung dieses Standpunktes nichts anderes, als für die Gegenwart über-

haupt auf die Bekämpfung der betreffenden Infektion zu verzichten. Mit Recht tritt FLÜGGE[1] gegen diesen, insbesondere für die Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit von manchen Autoren (vgl. z. B. ROSENBACH[2]) allzu einseitig vertretenen Standpunkt auf, indem er geltend macht, dass gerade darin der Triumph der direkten gegen den Erreger gerichteten hygienischen Maßnahmen besteht, dass sie auch unter ungünstigen äußeren Bedingungen große Erfolge zu zeitigen vermögen. Leichter erreichbar in der Praxis als eine wesentliche Verbesserung der Lebenshaltung ist schon eine systematische Stählung des Körpers und Erhöhung seiner Widerstandsfähigkeit; hier thut das Beste eine zweckmäßige körperliche Jugenderziehung und vor allem der Dienst im Heere.

b) Vermeidung von Schädlichkeiten, teils allgemeiner Natur (insbesondere Alkoholismus!) teils spezieller prädisponierender Momente; so wird ein zu Tuberkulose besonders disponiertes Individuum selbst geringfügige Erkrankungen der Atmungswege thunlichst vermeiden oder doch vorhandene sofort zweckmäßig behandeln; so wird jedermann in Cholerazeiten selbst leichten Gastricismen die höchste Beachtung schenken, u. s. w.

c) Die spezifische Beeinflussung der Disposition durch Schutzimpfung stützt sich auf die Erkenntnis des absolut spezifischen Wesens der Infektion. Resistenz und Immunität; vergl. über dieses gegenwärtig unstreitig aktuellste Thema der Bakteriologie die betreffenden Kapitel an anderer Stelle dieses Handbuchs; hier soll nur besprochen werden, inwieweit und auf welchen verschiedenen Wegen in der Praxis der Seuchenprophylaxe das Verfahren der Schutzimpfung angewendet werden kann.

α) Das Ideal bestände in der allgemein-prophylaktischen Anwendung der Schutzimpfung für die ganze Bevölkerung; ein solches Verfahren (das, um wirksam zu sein, natürlich gesetzlich vorgeschrieben und behördlich durchgeführt werden muss) rechtfertigt sich aber nur dann, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: erstens muss die Schutzimpfung thatsächlich einen wirksamen (praktisch so gut wie absolut sichern) Schutz gegen die Infektion, und zwar auf Jahre hinaus, gewähren; zweitens muss sie einfach ausführbar und für den Geimpften absolut ungefährlich sein — (bei der Bekämpfung von Tierseuchen, wo ja lediglich ökonomische Gesichtspunkte eine Rolle spielen, kann unter Umständen von dieser Bedingung abgesehen werden), — drittens muss die Infektion, gegen die sich die betreffende Schutzimpfung richtet, wirklich eine allgemeine Gefahr für das ganze Volk, nicht bloß für den einzelnen involvieren. Die für Cholera (HAFFKINE, KOLLE), für Pest (HAFFKINE, PFEIFFER & DIEUDONNÉ, KOLLE & OTTO), sowie für Typhus (PFEIFFER & KOLLE, WRIGHT) vorgeschlagenen Immunisierungsverfahren mit abgetöteten oder mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern entsprechen für Schutzimpfung ganzer Bevölkerungen nicht dem Zweckdienlichen. In Ausnahmefällen (Krieg, auf Schiffen, in Krankenhäusern) kommen sie aber in Frage.

Alle diese Bedingungen treffen vorläufig nur bei den Blattern zu (vergl. daselbst im speziellen Teil) und thatsächlich ist die Schutzpockenimpfung bisher die einzige wirklich allgemeine und obligatorisch durchgeführte Schutzimpfung. Dagegen ist z. B. die HAFFKINEsche Schutzimpfung gegen Pest (vergl. daselbst) nicht zur allgemeinen und obligatorischen Anwendung zu empfehlen, da sie weder einen annähernd zuverlässigen, noch vor allem einen

dauernden Schutz gewährt (BITTER[3]). Andererseits entsprach die alte Methode der Variolation nicht unserer zweiten oben aufgestellten Bedingung, nämlich der Ungefährlichkeit für den Patienten. Endlich wird es z. B. auch niemandem einfallen, das PASTEEURsche Verfahren der Wutimpfung zur allgemein-prophylaktischen Anwendung zu empfehlen; es ist zwar ungefährlich und gewährt sicheren Schutz, aber die Gefahr der Wuterkrankung ist relativ gering und kommt lediglich für das Individuum, nicht für die Bevölkerung in Betracht.

Es ist notwendig, einmal die Grenzen und die Bedingungen der Wirksamkeit einer allgemeinen und obligatorischen Schutzimpfung festzustellen, um der übertriebenen Wertschätzung, die manche Autoren diesem Verfahren gegenüber der direkten Bekämpfung der Seuche durch hygienische Maßnahmen gegen den Erreger angedeihen lassen, entgegenzutreten; vergl. insbesondere bei BITTER seine treffliche Kritik der ganz einseitigen Anschauungen HAFFKINES über Pestbekämpfung (ganz abgesehen davon, dass das HAFFKINEsche Verfahren gar nicht einmal auch nur annähernd das leistet, was es müsste um berechtigten Ansprüchen zu genügen!). Es hat ja im Prinzip gewiss etwas Bestechendes, der Infektion nur an dem einen Punkt entgegenzutreten, an dem man ihr sicher habhaft werden kann, nämlich am empfänglichen Individuum selbst, während die hygienischen Maßnahmen gegen die Seuche naturgemäß mit viel zahlreicheren und zum Teil schwierig oder gar nicht zu kontrollierenden äußeren Bedingungen zu rechnen haben. Aber andererseits muss man auch der Mängel eingedenk bleiben, die jedem System der Seuchenprophylaxe durch Schutzimpfung allein, mit Verzicht auf sonstige direkte Maßnahmen, anhaften würden; ein solches einseitiges System würde zwar bestenfalls den Geimpften absolut schützen, aber den Infektionsstoff ungestört lassen, so dass jeder Ungeimpfte oder mangelhaft Geimpfte, der in das betr. Milieu kommt, (und das ist an Orten mit stark fluktuierender Bevölkerung ganz unvermeidlich, z. B. in Hafenstädten, im Grenzverkehr u. s. w.) sich schutzlos der Ansteckung preisgegeben sieht. Selbst bei den Blattern trifft dieser Einwand zu, und darum verzichtet auch die Sanitätsgesetzgebung, trotz des nahezu absoluten Schutzes, den die Vaccination gewährt, nicht auf die strengste Anwendung der Isolierungs- und Desinfektionsmaßregeln in jedem Blatternfall. — Das richtige Verhältnis für alle die Fälle, in denen eine allgemeine und obligatorische Schutzimpfung nicht ausführbar ist (d. h. in allen Fällen, außer bei Variola) ist eben dies, dass die hygienischen Maßnahmen in erster Reihe kommen und die Basis des ganzen prophylaktischen Systems bilden, — während die Schutzimpfung als sekundäres Hilfsmittel für die individuelle Prophylaxe da in Betracht kommt, wo die allgemeinen hygienischen Maßnahmen nicht mehr ausreichen. Diese Fälle lassen sich folgendermaßen rubrizieren:

β) Schutzimpfung für besonders exponierte Personen, so z. B. aktive Immunisierung (KOLLE, HAFFKINE, PFEIFFER, WRIGHT) von Personen, welche der Infektionsgelegenheit besonders ausgesetzt sind, mit abgetöteten Kulturen bei Cholera, Typhus und Pest, oder passive Immunisierung für den Fall, dass die besonders hohe Ansteckungsgefahr nur für eine kurze Zeit besteht (so z. B. bei gesunden Angehörigen eines Diphtheriekranken u. s. w.).

γ) Schutzimpfung nach bereits eingetretener (oder doch mutmaßlich eingetretener) Infektion, in solchen Fällen, in denen die Inkubationszeit der betreffenden Krankheit erfahrungsgemäß lang genug dauert, um noch unterdessen eine (aktive oder passive) Immunisierung zustande kommen zu lassen. Ein klassisches Beispiel dafür ist die Anwendung der PASTEURschen Wutschutzimpfung, die grundsätzlich nur

nach erfolgter Ansteckung angewendet wird; desgleichen ist auch die Vaccination mit großem Nutzen noch nach stattgehabtem Kontakt mit einem Blatternkranken ausführbar. Als Beispiele passiver Immunisierung unter der soeben besprochenen Indikation sei prophylaktische Anwendung von Tetanusantitoxin bei Wunden, die Infektion mit Tetanussporen befürchten lassen, sowie von Yersins Pestserum nach mutmaßlicher Pestinfektion (Verletzung bei Autopsie oder dergl.) genannt.

II. Auch gegen den in den empfänglichen Organismus eingedrungenen und daselbst etablierten Mikroben lassen sich in gewissen Fällen noch wirksame Maßnahmen ergreifen; insoweit dieselben mit dem therapeutischen Handeln des Arztes zusammenfallen und lediglich die Heilung des Einzelfalles bezwecken, gehört ihre Darstellung nicht in den Rahmen einer allgemeinen Prophylaxe; (vergl. darüber übrigens noch von einem anderen Gesichtspunkte aus das Kapitel »Innere Antisepsis« im Abschnitt »Desinfektion«). Hier kommen die Maßnahmen gegen den Mikroben innerhalb des empfänglichen Organismus nur insoweit in Betracht, als denselben eine spezifisch prophylaktische Wirkung zukommt, sei es für die betreffende Person selbst, sei es für andere.

In ersterer Hinsicht haben wir die Prophylaxe von Autoinfektionen, die seitens der auf den äußeren oder inneren Körperoberflächen schmarotzenden latenten Krankheitserregern drohen; so schützt man sich gegen Autoinfektion seitens der auf und in der Haut schmarotzenden Eitererreger durch Reinlichkeit; so ist insbesondere auch eine geregelte Mundpflege (Röse[4], Ritter[5]) ein wirksamer Schutz gegen die von den Tonsillen (Diphtherie) oder von kariösen Zähnen (Aktinomyces) aus drohenden Gefahren; so bedeutet endlich eine zweckmäßige Belehrung des Phthisikers, seine Sputa nicht zu verschlucken, einen wirksamen Schutz gegen das sonst eventuell drohende Uebergreifen der tuberkulösen Infektion auf den Darm u. s. w.

Für die nähere und entferntere Umgebung des ansteckenden Kranken ist zunächst selbstverständlich jeder therapeutische Erfolg am Kranken prophylaktisch wichtig; denn jeder geheilte Fall bedeutet eben eine Infektionsquelle weniger. So selbstverständlich dieser Satz klingt, so ist er doch für eine Infektionskrankheit, die Malaria, überhaupt die einzige wirklich rationelle und wirksame Prophylaxe, deren fundamentale Bedeutung allerdings erst durch R. Koch[6] erkannt worden ist; diese einzigartige ausschlaggebende Rolle der systematischen Auffindung und spezifischen Behandlung jedes Einzelkranken bei Malaria erklärt sich dadurch, dass man dem Malariaerreger an keiner anderen Stelle seines Entwickelungscyklus und seiner Infektionswege so sicher beikommen kann, als gerade eben im erkrankten Menschen selbst!

Abgesehen von diesen einzigartigen Verhältnissen bei Malaria sind sonst noch die direkten Maßnahmen gegen latente Infektionserreger besonders bei Rekonvaleszenten von großer praktischer Bedeutung für die Seuchenbekämpfung, um so mehr als diese latenten rekonvaleszenten Fälle klinisch schon als gänzlich geheilt angesprochen werden können und trotzdem noch eine verhängnisvolle und oft sich jeder Kontrolle entziehende Rolle für die Weiterverbreitung der Infektion spielen können. Hier ist die Anwendung geeigneter Mittel am Rekonvaleszenten selbst am Platze, um die latente Ausscheidung des Virus möglichst einzuschränken oder doch die bereits ausgeschiedenen Mikroben unschädlich zu machen; hierher gehört die Verhütung der Typhusbazillenausscheidung durch den Urin mittelst Urotropin-Medikation, desinfizierende Mundspülungen bei Diphtherierekonvaleszenten u. s. w.

Litteratur.

[1] C. Flügge, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 19, 1901. — [2] O. Rosenbach, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 651. Ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt. (Ref.), Bd. 32, 747, 1902. — [3] Bitter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 448, 1899. — [4] Röse, Anleitung zur Zahn- und Mundpflege. Jena (G. Fischer) 1900. Ref. Hyg. Rundsch., 1900, 1198. — [5] P. Ritter, »Zahn- u. Mundhygiene im Dienste der öffentl. Gesundh.« in Th. Weyls Handbuch d. Hygiene. II. Suppl.-Bd., 4. Liefg., Jena 1903. — [6] R. Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 49/50.

E. Bekämpfung der Infektionserreger in Tieren, die zu ihrer Verbreitung beitragen können.

Die fortschreitende wissenschaftliche Erkenntnis der Lebensverhältnisse der Infektionserreger außerhalb des infizierten menschlichen Organismus hat gerade in den letzten Jahren die (bei einigen Infektionskrankheiten geradezu ausschließliche) Bedeutung der Uebertragung und Weiterverbreitung des Virus durch Tiere dargethan und damit auch den prophylaktischen Bestrebungen neue und überaus mannigfaltige Wege gewiesen. Prinzipiell lassen sich drei Fälle unterscheiden, in denen ein Tier zur Verbreitung eines Infektionserregers beitragen kann:

1. Es handelt sich um eine Seuche, für die das betr. Tier ebenso (oder sogar in höherem Grade) empfänglich ist wie der Mensch. Bei einer großen Gruppe von Seuchen liegt die Sache sogar so, dass die Infektion, wenigstens in epidemischer Form, in der Regel nur auf eine oder mehrere Tierarten beschränkt bleibt und nur ganz gelegentlich, in vereinzelten Fällen, auf den Menschen übergreift (Zoonosen wie z. B. Hundswut, Milzbrand, Rotz, bösartige Pneumonie der Papageien u. s. w.); vergl. die spezielle Darstellung der Tierseuchen im II. Bande dieses Handbuchs. In anderen Fällen findet die Uebertragung auf den Menschen häufig oder gar in epidemischer Form statt, so insbesondere seitens der Ratten bei Pest. Auch die früher allgemein angenommene Uebertragung der Tuberkulose vom Rind auf den Menschen würde hierher gehören, wenn nicht diese ganze Frage durch die neueren Untersuchungen R. Kochs über die Nichtübertragbarkeit menschlichen tuberkulösen Materials auf das Rind in ein völlig neues Stadium getreten wäre. Ueber die prophylaktischen Maßnahmen gegen Rindertuberkulose und Rattenpest vergl. die betr. Kapitel in der »Speziellen Prophylaxe«.

2. Das Tier erkrankt an der betr. Infektion nicht selbst, sondern wirkt nur als Zwischenträger, indem es die ihm äußerlich anhaftenden Mikroben auf den Menschen überträgt, und zwar entweder auf direktem Wege (Milzbrand und infektiöse Augenerkrankungen durch infizierte Fliegen auf kleine Hautwunden bezw. auf die Conjunctiva; Typhus durch Genuss infizierter Austern) — oder indirekt durch Infektion der Nahrungsmittel (Fliegen bei Typhus und Cholera).

3. Der Infektionserreger ist überhaupt auf keinem anderen Wege als ausschließlich durch dasjenige Tier übertragbar, in dem er einen notwendigen (den exogenen) Teil seines Entwicklungscyklus vollendet; das betr. Tier ist bei der Uebertragung als Zwischenwirt beteiligt, so Mücken bei Malaria und Gelbfieber, Zecken bei Texasfieber.

Der außerordentlichen Mannigfaltigkeit der in diesen verschiedenen Beziehungen in Betracht kommenden Tierarten, sowie der überaus verschiedenen Infektionsmodi entspricht eine ebensogroße Mannigfaltigkeit der prophylaktischen Maßnahmen, betr. derer daher von Fall zu Fall auf die speziellen Abschnitte zu verweisen ist.

F. Bekämpfung der Infektionserreger in der unbelebten Natur.

Im ersten Bande dieses Handbuches, S. 164—219, wurde das Vorkommen und Verhalten der pathogenen Mikroorganismen in der unbelebten Natur geschildert und wir haben erkannt, dass viele Arten der bekanntesten Infektionserreger in der Außenwelt längere Zeit sich lebensfähig zu erhalten, ja in einigen Medien unter günstigen Umständen zuweilen sogar zur Vermehrung gelangen können. Unter Hinweis auf die dort niedergelegten Daten geben wir im folgenden eine allgemeine Uebersicht der prophylaktischen Maßnahmen, die sich gegen jene von der Außenwelt her drohenden Infektionsgefahren richten. Es ist natürlich, im Rahmen dieses Handbuches, nicht möglich, auf alle Einzelheiten einzugehen, und ist in dieser Hinsicht auf die Handbücher der Hygiene zu verweisen. Hier kann nur auf das für die Verbreitung der Seuchen unmittelbar Wichtige genauer eingegangen werden, während wir uns im übrigen auf eine Skizzierung in allgemeineren Zügen beschränken müssen.

I. Prophylaxis gegen Luftinfektion.

Da die Möglichkeit einer Luftinfektion im Freien so gut wie gar nicht in Betracht kommt (vergl. übrigens noch weiter unten bei Abfallstoffen und Assanierung!), so wenden wir uns sogleich zu der praktisch ungleich wichtigeren Frage der Verhütung von Luftinfektion in geschlossenen Räumen. Betreffs aller Einzelheiten sei insbesondere auf das Kapitel »Tuberkulose« im Abschnitt »Spezielle Prophylaxe« verwiesen, desgleichen ebendaselbst auf die Maßnahmen bei Lungenpest, Influenza, Diphtherie, Cerebrospinalmeningitis, Pocken, Scharlach, Masern. Bei der Tuberkulose ist die Verhütung der Luftinfektion in geschlossenen Räumen überhaupt der wesentlichste Teil der gesamten prophylaktischen Bestrebungen. Im allgemeinen sei hier nur so viel gesagt, dass sich, entsprechend der zweifachen Natur der infektionstüchtigen Elemente in der Luft als »Stäubchen« und »Tröpfchen« auch die prophylaktischen Maßnahmen in zwei entsprechenden Richtungen bewegen. Gegen die Stäubcheninfektion sind ins Feld zu führen: erstens Verhütung jeder Ausstreuung infektiösen Materials (schon wegen der Möglichkeit direkter Kontaktinfektion!); zweitens, wo doch eine solche Ausstreuung stattgefunden hat oder, der Natur der Sache nach, unvermeidlich ist, Verhütung der Eintrocknung des infektiösen Materials (durch geeignete Auffangvorrichtungen, Befeuchtung u. s. w.); drittens Verhütung jeder Staubentwicklung; in Wohn- und Arbeitsräumen, vor allem aber in Krankenzimmern, sollte nie trocken abgestäubt und aufgekehrt, sondern stets feucht aufgewischt werden; Manipulationen, bei denen Staubentwicklung unvermeidlich ist (als Teppichklopfen, Kleiderbürsten u. s. w.) sollten nie in geschlossenen Räumen (auch nicht in Treppenhäusern und auf Balkons!), sondern ausschließlich im Freien erfolgen! Endlich sei noch daran erinnert, dass da, wo einmal infektiöses staubförmiges Material in der Luft vorhanden ist, das einzige Mittel zur sicheren Beseitigung desselben ausschließlich in einer gründlichen Desinfektion des betreffenden Raumes gegeben ist, während Lüftung hierzu in keiner Weise imstande ist (vergl. Bd. I, S. 170).

Gegenüber der kritiklosen Ueberschätzung der Rolle, welche der Ventilation noch immer im großen Publikum, und selbst seitens vieler Aerzte und

Gesundheitstechniker, gegenüber der Verhütung der Luftinfektion zugeschrieben wird, muss immer und immer wieder energisch Front gemacht werden. Die Bestrebungen für ausreichende Ventilation sind indirekt von Wert, indem dadurch der Reinlichkeit Vorschub geleistet und einer Ueberfüllung der Wohn- und Krankenzimmer vorgebeugt wird. Nur unter speziellen Umständen, z. B. in gewissen Fabrikbetrieben (Lumpen u. s. w.), wo eine sehr machtvolle Ventilation am Ort der Staubentwicklung selbst einsetzt und den Staub im Augenblick seiner Bildung absaugt und unschädlich macht, vermag dieselbe einen direkten Einfluss gegen staubförmige Infektionsstoffe geltend zu machen.

Die Maßnahmen gegenüber der Tröpfcheninfektion gehören ausschließlich in das Gebiet der individuellen Prophylaxe und zwar sowohl seitens des die Tröpfchen produzierenden Patienten als auch seitens seiner Umgebung, vergl. über diese in der Praxis ungemein einfachen Maßnahmen das Kapitel »Tuberkulose« in der »Speziellen Prophylaxe«.

II. Verhütung der Infektion vom Boden aus.

Während in früherer Zeit unter dem beherrschenden Einfluss der v. PETTENKOFERschen »Bodentheorie« (vergl. Bd. I, S. 178 ff.) der Boden geradezu als die Hauptaufgabe der Hygiene und Seuchenprophylaxe angesehen wurde, hat die fortschreitende Erkenntnis gelehrt, dass die Beschaffenheit der tieferen Bodenschichten für den Verlauf und die Verbreitung der Infektionskrankheiten geradezu als gleichgiltig zu bezeichnen ist (abgesehen von gewissen Fällen bei Grund- und Quellwasserversorgung; vergl. weiter unten!). Die oberflächlichen Bodenschichten kommen für die Seuchenprophylaxe zwar in Betracht, aber auch nicht an sich, sondern nur in Bezug auf die dahin gelangten Abfallstoffe und infektiösen Exkrete (vergl. weiter unten). Nur bei zwei Seuchen sind spezielle Maßnahmen gegen hygienisch ungünstige Verhältnisse der Bodenoberfläche möglich, nämlich bei Malariaböden und bei den sog. »Milzbrandweiden«, und zwar in beiden Fällen durch Austrocknung bezw. Verhütung von Ueberschwemmung. Im Grunde genommen ist auch hier eine direkte Einwirkung gegen den Infektionserreger selbst nur bei Milzbrand vorhanden, während bei der Malaria die günstige Wirkung der Bodenaustrocknung sich nicht gegen den Erreger selbst, sondern gegen die ihm als Zwischenwirt dienenden Mücken richtet.

III. Prophylaxe der Trinkwasserinfektionen.

Die Erfahrung der beiden letzten Jahrzehnte hat erwiesen, dass das Trinkwasser den wichtigsten Infektionsträger für Cholera und Typhus darstellt; daneben können noch Ruhr, Weilsche Krankheit, Gastrointestinalerkrankungen der Kinder, sowie gewisse Wurmkrankheiten (Anchylostomum, Bilharzia) durch infiziertes Trinkwasser übertragen werden. Das was die Trinkwasserinfektionen so besonders verhängnisvoll erscheinen lässt, ist das massenhafte explosionsartige Auftreten gehäufter Erkrankungsfälle im Versorgungsbezirk einer infizierten Wasserentnahmestelle (insbesondere bei Cholera!). Mit Rücksicht auf diese prädominierende Rolle des Trinkwassers in der Aetiologie von Cholera und Typhus rechtfertigen sich ganz besonders strenge Maßregeln zur Ueberwachung der Wasserversorgung in Epidemiezeiten (vergl. die beiden betreffenden Kapitel in der speziellen Prophylaxe). Die Hauptsache ist aber, dass schon in seuchefreier Zeit Vorsorge für

eine gute Wasserversorgung getroffen sein muss. Unter allen Umständen ist, wenigstens für Städte und industrielle Distrikte, eine zentrale Wasserversorgung und Wasserreinigung anzustreben; zwar ist auch für den einzelnen eine hygienisch absolut einwandfreie Wasserversorgung und Wasserreinigung im Hause möglich (vergl. weiter unten), jedoch setzt das stets eine gewisse Sorgfalt (und meist auch Ausgaben) von seiten des einzelnen voraus, und darauf wird man sich nie verlassen können, wenn es darauf ankommt, eine ganze Bevölkerung (zumal eine solche mit zahlreichen indolenten und mittellosen Individuen) vor den furchtbaren Gefahren der Trinkwasserverseuchung zu schützen. Für eine zentrale Wasserversorgung kommt in erster Linie Grundwasser in Betracht, indem dasselbe bei dichtem Zustand der über der wasserführenden Schicht lagernden Bodenschichten die größten Garantieen betreffs Keimfreiheit bietet (vergl. Bd. I, S. 188 f.).

In jedem Falle, wo es sich um Einrichtung einer zentralen Wasserversorgung handelt, sollte man sich in erster Linie stets nach Grundwasser umsehen und auf andere Bezugsquellen nur dann zurückgreifen, wenn die praktischen Verhältnisse die Beschaffung von Grundwasser nicht gestatten. (Die einzige Schwierigkeit, die das Grundwasser häufig durch seinen Eisengehalt bietet, wird durch die einfachen Enteisenungsmethoden leicht überwunden.) Orte mit allzu durchlässigen oberen Bodenschichten, sowie unmittelbare Nähe eines Flusslaufes sind zu vermeiden, da unter diesen Verhältnissen leicht Keime ins Grundwasser gelangen können (vergl. Bd. I, S. 188 f.). Ueber alle diese Verhältnisse ist stets durch vorherige Anlage und mehrmonatliche Bewirtschaftung eines Versuchsbrunnens mit fortlaufender Kontrolle des Wassers, sowohl bezüglich der quantitativen Verhältnisse, wie auch des chemischen und bakteriologischen Verhaltens, volle Klarheit zu schaffen. Für den einzelnen Haushalt lässt sich das Grundwasser nutzbar machen durch Erschließung von Brunnen. Vergl. über Kesselbrunnen und die ihnen anhaftenden Mängel, sowie über die hygienisch durchaus einwandfreien Röhren- oder Abyssinierbrunnen Bd. I. S. 189; über die Grundsätze zur Begutachtung von Brunnen ebd. S. 190. Uebrigens kann ein vorhandener Kesselbrunnen leicht in einen Röhrenbrunnen umgewandelt werden, indem man den Brunnenschacht (nach vorhergegangenen starkem Abpumpen und event. Desinfektion!) mit einwandfreiem Material (unten Kies, oben Sand und Erde) auffüllt und wasserdicht abdeckt. — Ueber Versuche, künstliches Grundwasser durch Berieselung von Wiesen mit Oberflächenwasser und Wiedergewinnung desselben durch Sickergallerieen u. s. w. zu gewinnen, vergl. bei LASER[1]; dieses Verfahren hat sich bis jetzt im Großen noch nicht bewährt.

Quellwasser ist genau wie Grundwasser zu beurteilen; jedoch ist gerade hier, mit Rücksicht auf mehrfache üble Erfahrungen der letzten Zeit peinlich darauf zu achten, dass im Niederschlagsgebiet die oberen Bodenschichten undurchlässig sind und dass dasselbe von allen infektionsverdächtigen Momenten (gedüngte Felder und Gärten, menschliche Niederlassungen) völlig freigehalten bleibt. Falls nicht absolute Garantieen in dieser Hinsicht gegeben sind, so empfiehlt sich die Einrichtung einer fortlaufenden bakteriologischen Kontrolle; vergl. im Kapitel »Abdominaltyphus« des Abschnittes »Spezielle Prophylaxe« über die Verhältnisse in Paris (BIENSTOCK[1a]). Vergl. auch die Monographie von GÄRTNER[2]. Thalsperrenwasser ist je nach den örtlichen Bedingungen verschieden zu beurteilen. Sind alle verunreinigenden Momente aus dem Niederschlagsgebiet ferngehalten, ist man ferner sicher, dass die Zuflüsse

zur Thalsperre bei ihrem Eintritt in dieselbe immer und unter allen Umständen, z. B. auch zur Zeit der Schneeschmelze, von durchaus einwandfreier Beschaffenheit und nicht etwa selbst schon vorher der Infektion ausgesetzt sind, ist endlich das Staubecken selbst vor jeder Verunreinigung (Baden!) sicher geschützt, so kann man das Thalsperrenwasser genau wie Quellwasser beurteilen und von einer weiteren Reinigung absehen; (vergl. z. B. KRUSES[2a] Untersuchungen an der Remscheider Thalsperre). Sind dagegen diese Bedingungen nur unvollkommen erfüllt, so ist das Thalsperrenwasser als Oberflächenwasser anzusehen und wie dieses grundsätzlich einer bakteriologisch wirksamen Reinigung zu unterziehen.

Zur Reinigung des Oberflächenwassers für hygienische Gewebe, insbesondere zum Gebrauch als Trinkwasser, kommen verschiedene Methoden in Betracht, von denen jedoch nur sehr wenige sich für den Großbetrieb eignen.

a) Das einfachste und radikalste Mittel um Wasser von sämtlichen darin enthaltenen Infektionserregern zu befreien ist das Abkochen; für den Haushalt, und ganz besonders in Epidemiezeiten bleibt dies das beste Mittel zur Sterilisation des Wassers. Auch ist die beste Regel individueller Prophylaxe in Bezug auf das Trinkwasser die, Wasser von nicht absolut einwandfreier Beschaffenheit und Provenienz nur in gekochtem Zustande zu genießen.

Die früher gegen den Gebrauch gekochten Wassers erhobenen Bedenken sind durchaus hinfällig (BIZZOZERO[3]); selbst nach jahrelangem ununterbrochenen Gebrauch treten, wie Verfasser aus eigener Erfahrung bestätigen kann, keinerlei Gesundheitstörungen auf. Es genügt ein ganz kurzes Aufkochen, da alle für den Menschen hier praktisch in Betracht kommenden Infektionserreger schon bei Temperaturen von ca. 60° in wenigen Minuten, und bei 100° geradezu augenblicklich getötet werden. Ein Uebelstand bleibt, dass das zum Siedepunkt erhitzte und der spontanen Abkühlung überlassene Wasser hierzu einer langen Zeit bedarf, während welcher es (besonders bei offenem Stehen oder durch Manipulieren) erneuter Infektion ausgesetzt ist. Diesem Uebelstand ist durch besondere Wasserkochapparate (System W. v. SIEMENS) abgeholfen, in denen das heiße abgekochte Wasser durch das gegenströmende kalte Rohwasser gekühlt wird; gleichzeitig resultiert durch die Vorwärmung des letzteren eine bedeutende Heizersparnis; hygienisch arbeiten diese Apparate durchaus einwandfrei (SCHULTZ[4], RUBNER & DAVIDS[5], SCHÜDER & PROSKAUER[6], letztere Versuche mit einem fahrbaren Apparat). In neuester Zeit ist ein kleiner Apparat (LEPAGE) speziell für einzelne Haushaltungen angegeben, der auf demselben Prinzip beruht, dabei aber noch die zweckmäßige Neuerung aufweist, dass die Heizquelle (Spirituslampe) gleichzeitig auch ausschließlich die Fortbewegung des Wassers im Apparate bewirkt (durch Ueberdrücken des Wassers aus dem Heizkesselchen mittelst Siphon); mit dem Erlöschen der Heizquelle kommt auch augenblicklich der Zufluss zum Stehen, so dass ein Durchpassieren ungekochten Wassers während einer Unterbrechung des Siedens (ein Uebelstand der bei manchen älteren Systemen zu fürchten war) unmöglich geworden ist. Verfasser hat bei eigenen Untersuchungen ausgezeichnete Resultate erhalten.

Der Vollständigkeit halber sei noch die Gewinnung von keimfreiem Trinkwasser durch Destillation zu nennen, die allerdings wohl nur bei Meerwasser in Betracht kommt; in der ägyptischen Pilgerquaran-

tänestation El Tor ist eine solche Anlage für den Tagesbedarf von 20000 Personen ausreichend vorhanden. Im allgemeinen aber eignet sich die Trinkwassersterilisierung durch Erhitzen nicht für den Großbetrieb, weil zu kostspielig.

b) Sterilisation auf chemischem Wege. Die ersten Versuche in dieser Hinsicht gingen davon aus, dass es möglich ist, durch Zusatz gewisser Chemikalien zu trübem Wasser Niederschlagsbildung und Klärung zu erzielen.

In der That erhielten V. & A. BABES[7], BURLUREAUX[8], FRANKLAND[9] durch Präzipitation mit Alaun, Aetzkalk, Eisensulfat, Eisenschwamm, Kreide, Kohlenpulver u. s. w. sehr beachtenswerte Verminderung der Keime, angeblich bei einigen Mitteln zuweilen auch vollständige Sterilisierung, — bei Anwendung der Chemikalien in Dosen, die einer Verwendung als Trinkwasser nicht im Wege gestanden wären. Doch zeigte schon TEICH[10], dass nach der anfänglichen Verminderung der Keime nachträglich wieder eine Vermehrung stattfindet und dass der Effekt der chemischen Behandlung (0,3 g Alaun pro Liter Wasser) Typhusbazillen gegenüber durchaus unzuverlässig war. PLAGGE & SCHUMBURG[11] erwiesen, dass Cholerabazillen durch 0,3 ‰, Typhusbazillen bei 1,2 ‰ Alaun binnen 26 St. im Spreewasser abgetötet wurden; die entsprechenden Werte für Kaliumpermanganat waren gar nur 0,002 ‰ und 0,013 ‰. Jedoch handelte es sich um filtrierte Bakterienaufschwemmungen; im Innern kleiner bakterienhaltiger Klümpchen bleiben die Keime lebend, desgleichen im Innern der durch Kalk (0,5 ‰) ausgefällten Niederschlagsflocken, obgleich das darüberstehende Wasser selbst sich als bakterienfrei erwies. Auch hänge offenbar der Effekt sehr von der Beschaffenheit des Wassers ab; in sehr trübem thonhaltigen Wasser (z. B. Nilwasser) wird das Permanganat an die Thonteilchen gebunden, und der Sterilisationseffekt wird dementsprechend verringert. Zum großen Teile sind die vermeintlichen Sterilisationseffekte durch präzipitierende Mittel jedenfalls nur scheinbare und beruhen nur auf mechanischer Einschließung und Ausfällung der Keime in und mit dem entstehenden Sediment.

Günstigere Resultate ergaben die Versuche mit den (stark baktericiden) Halogenen.

TRAUBE[12] beobachtete zuerst vollständige Sterilisierung (wenigstens der vegetativen Formen) durch zweistündige Einwirkung von 0,0043 ‰ Chlorkalk (entsprechend 0,001 ‰ Cl) und nachträgliche Bindung des nichtverbrauchten Chlor mittelst 0,002 ‰ Natriumsulfit. Jedoch zeigten LODE[13] und BASSENGE[14], dass diese ursprünglich von TRAUBE angegebene Dosis nicht ausreichend sei; um in sehr stark verunreinigtem Wasser binnen 10 Minuten vollständige Abtötung der vegetativen Keime zu erreichen, war ein Zusatz von 0,15 ‰ Chlorkalk erforderlich; die Ausfällung erfolgt nach BASSENGE besser und vollständiger durch doppelschwefligsauren Kalk. Um die nach der Neutralisation entstehende unappetitliche Trübung des Wassers zu beseitigen, setzte LODE[13b] mit gutem Erfolge zwischen der Chlorkalkbehandlung und der Bindung des überschüssigen Chlors Salzsäure zu. LODE[13b] vermochte mit seiner Methode selbst große Wassermengen (z. B. ein Schwimmbad von 150 Kubikmeter Inhalt!) zu sterilisieren. BABUCKE[15] bewies endlich, dass auch in typhusinfizierten Badewässern, die feste Faecespartikelchen enthalten, selbst im Innern dieser Partikeln, eine sichere Abtötung aller vegetativen Formen binnen 1/2 St. zu erreichen war, wenn man die Chlorkalkdosis auf 1 g pro Liter erhöhte; unter diesen Umständen kostet die Desinfektion eines Vollbades

(200 Liter) nicht ganz 4 Pfg.*) — Neuerdings empfehlen HÜNERMANN & DEITER[16b] zur Trinkwasserdesinfektion mittelst Chlor das Natriumhypochlorit (im Handel gelöst als Eau de Lavarraque); durch eine Dosis von 0,04 ‰ Chlor sollten Cholera- und Typhusbazillen binnen 10 Minuten abgetötet werden; in Harn- oder Faecesaufschwemmungen jedoch traten Misserfolge infolge von Bindung des Chlors seitens der organischen Substanzen ein. Vor allem aber wiesen SCHÜDER[17] und RABS[18] nach, dass es sich fast stets nur um eine (zwar sehr erhebliche) Verminderung, nicht aber um eine sichere vollständige Abtötung handelt, indem bei Aussaat größerer Wassermengen (und insbesondere bei Anwendung von Anreicherungsverfahren) in dem (nach den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden mit Verwendung geringer Aussaatmengen scheinbar keimfreien) Wasser doch noch vereinzelte pathogene Keime nachweisbar blieben; nach RABS gelang völlige Sterilisierung mit dem HÜNERMANN & DEITERschen Verfahren bei einer Einwirkung von 30 Minuten.

Mit Rücksicht auf die der Chlordesinfektion anhaftenden Mängel, insbesondere die Unmöglichkeit einer genauen Dosierung (infolge Abnahme des Chlorgehalts beim Lagern der verwendeten Präparate), führte SCHUMBURG das Brom zu gleichem Zwecke ein; seine Versuche mit Wasser, das durch Zusatz von Kulturaufschwemmungen von Cholera- und Typhusbazillen künstlich infiziert war (wobei jedoch durch vorgängige Filtration durch gehärtete Papierfilter Anwesenheit irgend welcher größerer Partikeln in dem zu sterilisierenden Wasser ausgeschlossen war) ergaben, dass die Keime durch eine 5 Minuten lang dauernde Einwirkung von 0,06 g Brom pro Liter Wasser mit Sicherheit abgetötet waren. Das Brom wurde in Form einer genau dosierten (eventuell in Glasröhrchen eingeschmolzenen) Brom-Bromkalilösung angewandt und das überschüssige Brom nach Beendigung der Sterilisation durch 0,2 ccm einer 9proz. Ammoniaklösung unschädlich gemacht. Später wurde die Neutralisation in praktischerer Form durch ein Gemisch von Natrium sulfurosum und Natrium carbonicum (in Tablettenform genau dosiert) bewirkt (PLAGGE[20], PLAGGE & SCHUMBURG[11]). Die geringen Mengen von Bromsalzen, die im Wasser nach der Sterilisation verbleiben, verleihen dem Wasser einen leicht laugenhaften (an abgestandenes Selterswasser erinnernden) Geschmack, sind aber selbst bei längerem Gebrauch eines solchen Trinkwassers durchaus unbedenklich. Sehr wesentlich ist energisches Umrühren des Wassers während der Sterilisierung, da sich sonst das spezifische schwerere Brom zu Boden senkt und der gewünschte Effekt ausbleibt (PFUHL[21]). Durch hohen Härtegrad oder starken Gehalt an organischen Substanzen wird, infolge von Bindung des Broms, der Sterilisationseffekt beeinträchtigt; in diesem Falle ist so viel Brom zuzusetzen, dass das zu sterilisierende Wasser während 2—3 Minuten eine deutliche Gelbfärbung aufweist. Gegenüber diesen günstigen Erfolgen, denen noch die Versuche von KAESS[22], BALLNER[23] und TESTI[24] anzuschließen wären, stehen jedoch die ungünstigen Resultate der praktischen Versuche von MORGENROTH & WEIGT[25] gelegentlich der Chinaexpedition, sowie vor allem der sorgfältigen Nachprüfungen durch SCHÜDER[26]. Letzterer Autor ermittelte (durch Anwendung des Peptonwasser-Anreicherungs-Verfahrens für Cholerabazillen und durch Aussaat größerer Mengen des »sterilisierten« Wassers), dass das SCHUMBURGsche Wasserreinigungs-Verfahren mittelst Brom nur eine (zwar sehr erhebliche) Verminderung, nicht aber eine vollständige sichere Beseitigung der pathogenen

*) Ueber Desinfektion von Badewasser vergl. auch bei NIYLAND[15a] und FORSTER[16], die eine vollständige Abtötung von Cholerabazillen (allerdings in recht reinem Leitungswasser) durch Sublimat schon bei einer Verdünnung von 1 : 30 Millionen beobachteten und daher das Sublimat zu gedachtem Zwecke empfahlen.

Keime bewirkt; zudem ist für die Praxis ganz besonders bedenklich, dass die im Innern kleinster Kulturbröckelchen enthaltenen Keime, wie auch SCHUMBURG und PFUHL selbst zugeben, nicht abgetötet werden; es ist aber keineswegs ausgeschlossen, dass sich in infiziertem Wasser derartige kleine infizierte Partikel (z. B. aus Faeces) finden. Trotzdem die Polemik zwischen den beteiligten Autoren (PFUHL, SCHUMBURG, SCHÜDER[27]) wohl noch nicht abgeschlossen ist, wird man jedenfalls, nach dem gegenwärtigen Stand der Frage, das SCHUMBURGsche Verfahren der Wasserreinigung nicht als für die Praxis genügend zuverlässig betrachten können. — Jod ist, in den für die Praxis möglichen Konzentrationen ganz unbrauchbar zur Trinkwassersterilisierung (KAESS[22]).

Wasserstoffsuperoxyd bewirkt nach ALTEHÖFER[28] und TRAUGOTT[29] sichere Sterilisierung des Trinkwassers (wobei allerdings der Gehalt an organischen Substanzen nicht allzu groß sein durfte), und insbesondere vollständige Abtötung der zugesetzten Typhus- und Cholerabazillen, in 1 proz. Lösung binnen 24 Std. Derselbe Effekt tritt bei Verwendung von Natriumsuperoxyd nach BLATZ[30] schon in 1 $^0/_{00}$ Lösung bei Einwirkung von 3 Std. gegenüber Cholera-, 6 Std. gegenüber Typhusbazillen ein; als Geschmackscorrigens dient ein nachträglicher kleiner Zusatz von Zitronensäure. Auch hier wären jedenfalls Nachprüfungen mit Anwendung von Anreicherungsverfahren (vergl. bei SCHÜDER[26]) dringend zu empfehlen.

Als einzige Methode einer Trinkwassersterilisation auf chemischem Wege, die wirklich zuverlässige Resultate ergiebt und dabei auch für den Großbetrieb (städtische Wasserwerke) anwendbar ist, lässt sich bis jetzt nur die Sterilisation mittelst Ozon bezeichnen. Schon 1891 hatte OHLMÜLLER[31] durch Laboratoriumsversuche nachgewiesen, dass Cholera- und Typhusbazillen im Wasser durch Ozon sicher und vollständig abgetötet werden, vorausgesetzt, dass der Gehalt an organischer Substanz nicht allzu hoch war. Durch Versuche im Großen wurde dann durch VAN ERMENGEM[32] in Holland und CALMETTE[33] am Wasserwerk in Lille mittelst vervollkommneter Apparate (Systeme von TINDAL, ABRAHAM & MARMIER, wobei insbesondere mittelst starker Abkühlung der Elektroden sehr viel höhere Spannungen und Ozonkonzentrationen erreicht wurden) gezeigt, dass auch bei sehr stark verunreinigtem Wasser sichere Sterilisation (mit Ausnahme vereinzelter sehr widerstandsfähiger Sporen) erreicht werden kann. In neuester Zeit wurde dann durch Siemens & Halske (vergl. WEYL[34], ERLWEIN[35]) die Trinkwasserreinigung mit Ozon so vervollkommnet, dass selbst ein, sowohl in chemischer als bakteriologischer Hinsicht außerordentlich stark verunreinigtes Oberflächenwasser (nach vorgängiger Befreiung von suspendierten Stoffen mittelst Schnellfilter) mit Sicherheit sterilisiert werden kann. Von ganz besonderer praktischer Bedeutung ist, dass auch Typhus-, Ruhr- und Cholerabazillen, die dem Wasser in ungeheurer Menge zugesetzt waren (und zwar nicht etwa nur in Laboratoriumsversuchen, sondern auch in einer großen Versuchsanlage), stets mit Sicherheit abgetötet wurden (OHLMÜLLER & PRALL[36], SCHÜDER & PROSKAUER[37]).

Nur muss eine möglichst innige Berührung jedes Wasserteilchens mit dem Ozon gewährleistet werden; so fanden SCHÜDER & PROSKAUER[37], dass bei sehr grobkörniger Packung des Sterilisationsturmes (in dem das Wasser von oben herabrieselt, der von unten eingeblasenen ozonhaltigen Luft entgegen, — bei Durchlauf von 1 cbm in 9 Minuten, und 25 cbm Luft von 3,4—4 g Ozongehalt pro Kubikmeter in 1 Stunde), die Sterilisation unsicher wurde, während sie

bei feinkörniger Packung vollständig war. — In Wiesbaden ist bereits ein Ozonwasserwerk von 20000 cbm Tageslieferung in Betrieb; auch existieren fahrbare Ozonsterilisatoren für militärische Zwecke u. s. w.

c) Trinkwasserreinigung mittelst Filtration. Auch die unzähligen verschiedenen Filter, die zur Reinigung des Trinkwassers schon vorgeschlagen worden sind (mit Verwendung der verschiedensten Materialien als Kohle, Eisenschwamm, Holz, Papier, Cellulose, Kunststein, Asbest, Thon, Porzellan, Kieselgur) kann hier natürlich im einzelnen nicht eingegangen werden; vergleiche die Uebersichten von Plagge[38], Woodhead & Cartwright Wood[39]. Als wirklich praktisch brauchbar haben sich die Chamberlandschen Filter (aus Porzellanerde) und die Berckefeld-Nordtmeyerschen Filter (aus Infusorienerde) bewährt; das letztere bietet den Vorteil weit größerer quantitativer Ergiebigkeit. Vergl. über günstige Resultate mit dem Berckefeld-Filter die Versuche von Bitter[40], Lübbert[41], Proschnik[42]. Aber auch die Berckefeld-Filter werden, ebenso wie die Chamberland-Filter (Kübler[43]) schon nach wenigen Tagen durchwachsen (Kirchner[44], Weyl[45], Jolin[46]); zwar behauptete Gruber[47], dass sich bei ununterbrochenem Betrieb mit häufiger mechanischer Reinigung der Filteroberfläche und bei niedrigerer Außentemperatur das Durchwachsen lange Zeit hinausschieben lasse; auch fand Schöfer[48], dass pathogene Keime, die im Wasser nicht die für ihre Vermehrung erforderlichen Bedingungen, insbesondere nicht einen gewissen Gehalt an Nährstoffen finden, nicht durchwachsen; jedoch erfolgt das Durchwachsen bei künstlichem Zusatz von Nährmaterial. Jedenfalls muss man Kirchner unbedingt beistimmen, wenn er — mit Rücksicht darauf, dass die Berrckefeld-Filter nur während weniger Tage ein keimfreies Filtrat geben, und demgemäß häufig sterilisiert werden müssen (durch allmähliches Erwärmen und Auskochen der Filterkerze in Wasser!), sowie mit Rücksicht auf die Brüchigkeit des Filtermaterials (das bei dem häufigen Manipulieren und Reinigen leicht kleine Sprünge bekommt und damit für Bakterien durchlässig wird) — diese und ähnliche Filter als für den Großbetrieb unverwendbar bezeichnet. Im einzelnen Haushalt, sowie zur Wasserversorgung einzelner Bevölkerungsgruppen (Kasernen), auch wohl für öffentliche Zapfstellen (Druckständer an einer Wasserleitung) können diese Filter zweckmäßig verwendet werden, jedoch nur unter der Voraussetzung einer peinlich genauen Bedienung und Kontrolle.

Für städtische Wasserversorgungen ist unter allen Filtersystemen einzig und allein die Sandfiltration brauchbar. Obgleich dieses Verfahren rein empirisch schon seit mehreren Jahrzehnten, besonders in England, zur Klärung des Trinkwassers angewendet worden war, wurden doch die Gesetze seiner hygienischen Wirksamkeit erst durch die grundlegenden Untersuchungen Piefkes[49] in rationeller Weise begründet.

Zunächst ergab sich, dass die eigentliche filtrierende Wirkung (die Bakterienretention) nicht dem Sande als solchen zukommt, sondern einem auf der Oberfläche der Sandschicht im Laufe der Filtration selbst entstehenden Häutchen, das sich durch Verschleimung und Verfilzung des Sandes durch die Sinkstoffe, Bakterien und Algen des Rohwassers bildet. Diese Verschleimung des Sandes setzt sich nach unten zu in sehr rasch abnehmender Intensität fort und ist schon wenige Centimeter unterhalb der Oberfläche des Filters kaum noch wahrnehmbar; parallel hiermit geht die Bakterienretention, die sich fast ausschließlich an der Oberfläche und in den unmittelbar darunterliegenden Sandschichten vollzieht; immerhin ist die Dicke der gesamten Sandschicht nicht ganz bedeutungslos für den Effekt der Filtration (Reinsch[50]), weshalb man auch unter ein gewisses Minimum der Dicke (30 cm) nicht herabgeht. Alles

kommt also auf die richtige Bildung und intakte Konservierung der oberflächlichen Filterhaut an: daher ist der bakteriologische Effekt des Filters ganz ungünstig im Anfang der Arbeitsperiode, wo die Filterhaut noch sehr ungenügend ausgebildet ist; entsprechend steigt die Wirksamkeit des Filters mit zunehmendem Alter, indem sich die oberflächliche Deckschicht mehr und mehr verdickt, bis schließlich dadurch die Widerstände im Filterkörper immer größer werden und somit der auf dem Filter lastende Druck dem intakten Bestand der Filterhaut gefährlich wird. Conditio sine qua non für die normale Ausbildung und Erhaltung der filtrierenden Deckschicht ist endlich, dass das Filter absolut gleichmäßig arbeitet (wofür besondere automatisch wirkende Reguliervorrichtungen vorgesehen sind) und dass die Geschwindigkeit der Filtration nicht über 100 mm pro Stunde (d. h. eine Tageslieferung von 2,4 cbm pro 1 qm Filterfläche) hinausgeht. Jede Unregelmäßigkeit, sowie jede ungehörige Erhöhung der Filtergeschwindigkeit und des Filterdrucks beeinträchtigt oder zerstört sogar (Risse, Sprünge!) die filtrierende Deckschicht und jede solche Störung kommt sofort in einer Erhöhung der Keimzahl des Filtrats zum Ausdruck (Reinsch[50]).

Wichtig ist vor allem, dass das Sandfilter, auch unter den günstigsten Bedingungen, nie absolut keimdicht arbeitet, sondern einen gewissen Bruchteil der spezifischen Keime des Rohwassers (auch für künstlich zugesetzte Typhus- und Cholerabazillen nachgewiesen) durchlässt. (C. Fränkel[51a], C. Fränkel & Piefke[52b], Kabrhel[53].) Immerhin ist bei geordnetem sorgfältig überwachten Betriebe die Reduktion der Bakterien des Rohwassers eine so erhebliche (bis etwa 1 : 3000), dass die Sandfilter einen sehr wirksamen Schutz gegen Epidemieen zu gewähren vermögen; besonders hat sich das gezeigt gelegentlich der großen Hamburger Choleraepidemie vom Jahre 1892, wo das unmittelbar benachbarte Altona, dank seiner sorgfältig überwachten Trinkwasserreinigung durch Sandfilter, fast ganz verschont blieb und wo die Grenzlinie, welche die Wasserversorgungsbezirke der beiden (sonst gänzlich ineinander übergehenden) Städte scheidet, gleichzeitig eine unüberschreitbare Schranke gegen die Cholera darstellte. Andererseits können Störungen oder Unregelmäßigkeiten des Filterbetriebs, besonders in Zeiten drohender Epidemie, die verhängnisvollsten Folgen nach sich ziehen, und schon mehrfach ist es gelungen, epidemische Ausbrüche von Cholera oder Typhus auf solche Unregelmäßigkeiten mit unzweifelhafter Gewissheit zurückzuführen (R. Koch[54], C. Fränkel[51b], C. Fränkel & Piefke[52b], Proskauer[55]; vergl. auch über die neuesten Erfahrungen bei der großen Typhusepidemie in Gelsenkirchen[56]!). Hieraus ergiebt sich die absolute Notwendigkeit einer dauernden sorgfältigen Kontrolle der Sandfiltration, auch in epidemiefreien Zeiten; vergl. über die Grundsätze dieser Kontrolle bei R. Koch[54] und das amtliche Rundschreiben[57] des deutschen Reichskanzlers. Diese Vorschriften lassen sich im wesentlichen in folgenden Punkten zusammenfassen: Tägliche bakteriologische Untersuchung des Reinwasserablaufs jedes einzelnen Filters, wobei das zulässige Maximum des Bakteriengehalts auf 100 pro ccm normiert ist; bei jeder bakteriologisch festgestellten Störung, sowie in den ersten Tagen nach der Reinigung (solange noch keine genügend wirksame Filterdecke gebildet ist) muss das von dem betreffenden Filter gelieferte Wasser vom Konsum ausgeschlossen werden; Normierung der Filtergeschwindigkeit auf höchstens 100 mm pro Stunde, des Filterdruckes auf höchstens 80 cm Wassersäule, der filtrierenden Sand-

schicht auf mindestens 30 cm Höhe. Die Festsetzung der Ziffer von 100 (in Gelatine, bei Zählung mit bloßem Auge, nicht mit dem Mikroskop!) entwicklungsfähigen Keimen pro Kubikcentimeter als höchster zulässiger Norm ist natürlich bis zu einem gewissen Grade willkürlich; auch stammt ja ein großer Teil dieser Keime gar nicht aus dem Rohwasser, sondern aus den unteren Schichten des Filters selbst; immerhin hat die Erfahrung an einer großen Zahl von Wasserwerken gezeigt (Pannwitz[58]), dass diese Ziffer als Indicator gut gewählt ist.

Zwei Uebelstände haften aber prinzipiell selbst dem bestkontrollierten Betrieb von Sandfiltern an: erstens die schon erwähnte Thatsache, dass das Sandfilter nur eine relative, nicht aber eine absolute, Zurückhaltung der Keime des Rohwassers gewährleistet; — zweitens, was viel gravierender ist, der Umstand, dass das Filter bei der Reinigung mit zahlreichen Arbeitern in Berührung kommt, die in das Filterbett hineinsteigen um daselbst die oberste Schlammschicht zu entfernen; hierbei ist eine Verunreinigung des Filters durch Infektionsstoffe, selbst bei strengster Kontrolle, kaum mit Sicherheit zu vermeiden und insbesondere in Epidemiezeiten zu fürchten (typhusbazillenhaltiger Harn bei Rekonvaleszenten von Typhus!). — Was den ersten Punkt anbetrifft, so hat man sich zunächst bemüht, von vornherein bei der Auswahl des Rohwassers vorsichtig zu sein und die Schöpfstelle an einen vor Infektion möglichst geschützten Ort zu verlegen (vergl. über die dauernden Maßnahmen zum Schutz des Rohwassers der Londoner Wasserwerke bei Nocht[67]), oder das Rohwasser durch Sedimentierung in geräumigen Klärbassins von einem Teil seiner Sinkstoffe zu befreien. Ferner hat Götze[59] mit sehr beachtenswertem Erfolge in Bremen das System der doppelten Filtration eingeführt, wobei das einmal filtrierte Wasser in einem zweiten Filter einer nochmaligen Filtration unterworfen wird und dabei natürlich die Chancen eines Durchtritts von Keimen vom Rohwasser ins Reinwasser ganz außerordentlich vermindert werden; auch erfordert die Einrichtung des Systems der doppelten Filtration keineswegs Verdoppelung der ganzen Anlage, indem erstens in den Vorfiltern größere Filtriergeschwindigkeiten angewendet werden können und zweitens die doppelte Filtration in erster Linie auch nur für diejenigen Filter in Betracht kommt, die ein nicht ganz zuverlässiges Produkt liefern, insbesondere in den ersten Tagen nach der Reinigung; auch lässt sich das System der doppelten Filtration mittelst einfacher Vorrichtungen an jedem vorhandenen Filterwerk anbringen. — Endlich ist der Versuche zu gedenken, durch Erzeugung feinflockiger Niederschläge im Rohwasser auf dem Filter, eine künstliche Deckenbildung hervorzurufen und dadurch das Filter von Anfang an leistungsfähiger und zuverlässiger zu machen; unter Umständen ist eine solche chemische Vorbehandlung und künstliche Deckenbildung sogar ganz unentbehrlich, nämlich bei Wässern, die infolge der in ihnen suspendiert enthaltenen überaus feinen Thonteilchen überhaupt nicht zur spontanen Sedimentierung und Bildung einer Filterdecke tendieren, z. B. beim Nilwasser; hier leistet das Bittersche Permanganatverfahren (1 g $KMnO_4$ auf 1 cbm Rohwasser mit 24 stündiger Sedimentierung) gute Dienste (Gotschlich[60]). — Eine Abhilfe für den zweiten oben angeführten Uebelstand des Sandfiltersystems, betr. die Möglichkeit einer Infektion seitens der Arbeiter bei der Filterreinigung, hat sich bei diesem System noch nicht gefunden; Vorschläge einer mechanischen Abhebung der Filterdecke ohne direktes Eingreifen menschlicher Arbeitskraft haben sich im Großen bei den alten Sandfiltern noch nicht bewähren können.

Ueber die Fischerschen Sandplattenfilter (bestehend aus porösem Kunststein), bei denen die Reinigung wie mechanisch, durch Umkehren

des Stromes erfolgt, und die auch im Großen praktische Verwendung gefunden haben (Wormser Wasserwerk), liegen zwar günstige Berichte aus der Praxis vor; doch zeigte C. FRÄNKEL[61] durch Versuche mit spezifischen Keimen, dass ihre Retentionsfähigkeit ganz erheblich hinter der des alten Sandfilters zurücksteht.

Dagegen scheint das Erfordernis der rein mechanischen Reinigung, ohne jedes direkte Eingreifen von Menschenhand, in vollständig zufriedenstellender Weise gelöst durch das System der sog. amerikanischen oder Schnellfilter. Das Prinzip derselben besteht darin, dass durch Zusatz eines »koagulierenden Mittels« (20—30 g Alaun pro 1 cbm Rohwasser) die im Rohwasser schwebenden, und an sich wenig oder gar nicht zur Sedimentierung tendierenden feinsten Thonteilchen zu Flocken zusammengeballt werden, und dadurch einerseits rasch eine überaus widerstandsfähige filtrierende Decke gebildet, andererseits das Rohwasser sehr energisch vorgeklärt wird; beide Momente vereint erlauben die Anwendung von sehr hohen Filtriergeschwindigkeiten (4—5000 mm pro Std.), wie man sie früher, solange man ausschließlich mit den viel schwächer wirksamen und empfindlichen natürlichen, ohne Anwendung von Koagulantien zustandekommenden Filterdecken operierte, schlechthin für unzulässig halten musste; dadurch aber wird die Oberfläche der Filter im Verhältnis von 1 : 40—50 verkleinert und damit die Möglichkeit einer rein mechanischen Reinigung (mittelst Rührwerk und Umkehrung des Wasserstroms!) gegeben. Ueber die günstigen Resultate bezüglich Klärungseffekt und mechanische Verhältnisse waren sich schon frühere Untersucher einig (vergl. IMBEAUX[62] und das Sammelreferat im Gesundheits-Ingenieur[63] 1900); neueste, demnächst zu publizierende Untersuchungen von BITTER & GOTSCHLICH in Alexandrien wiesen außerdem nach, dass auch vom Standpunkt der Zurückhaltung spezifischer Keime des Rohwassers das amerikanische System dem alten Sandfilter unbedingt überlegen ist. — Ueber spezielle Maßnahmen zum Schutz zentraler Wasserversorgungen in Epidemiezeiten vergl. in den Kapiteln »Cholera« und »Typhus« der »Speziellen Prophylaxe«.

IV. Die Beseitigung der Abfallstoffe

ist dasjenige Gebiet der öffentlichen Gesundheitspflege und Seuchenprophylaxe, auf dem zuerst (in England schon seit über 50 Jahren) ein systematisches aktives Vorgehen der Behörden und Kommunen stattgefunden hat, und zwar mit großen praktischen Erfolgen, wie sie sich in der statistisch festgestellten Verbesserung der Mortalitätsverhältnisse und insbesondere in der starken Abnahme der Typhusfrequenz (vergl. Litteratur bei v. FODOR »Der Boden« in Th. WEYLS Handbuch der Hygiene, Bd. I, Jena 1894) dokumentieren.

Die theoretischen Anschauungen, von denen man in »vorbakterieller« Zeit bei diesen Bestrebungen ausging, waren allerdings zum Teil irrige, insofern als man — entsprechend den damaligen Vorstellungen über die Entstehung der Infektionskrankheiten durch »Miasmen« — sich hauptsächlich und einseitig gegen die übelriechenden Produkte der Abfallstoffe richtete; haben doch manche Kreise bis heute sich noch nicht von solchen Vorstellungen (Kanalgase u. s. w.!) freizumachen gewusst! Daraus entsprangen dann auch praktische Unzuträglichkeiten und Missgriffe; insbesondere war die Folge der erwähnten theoretischen Anschauungen, dass man sich zu einseitig mit den Fäkalien beschäftigte und darüber andere Abfallstoffe, die bezüglich Infektiosität mindestens ebenso gefährlich sind (Hauswässer und Hausmull) mehr oder minder vernachlässigte. Auch waren die älteren Bestrebungen zur Beseitigung der

Abfallstoffe wesentlich auf Assanierung des Bodens gerichtet (entsprechend den damaligen Anschauungen über die notwendige und spezifische Bedeutung des Bodens für die Entstehung und Verbreitung der Seuchen), — während man andererseits die öffentlichen Wasserläufe, die doch gleichzeitig der Trinkwasserversorgung dienten, oft in sorglosester Weise durch massenhafte Einleitung von Kloakenwässern infizierte!

Unter Hinweis auf die Bd. I, S. 214 f. dieses Handbuchs gegebenen Ausführungen über das Vorkommen und Verhalten pathogener Keime in Abfallstoffen müssen wir Fäkalien, Harn, Hauswässer einerseits (flüssige bezw. halbflüssige Abfallstoffe) und Hausmüll andererseits (trockene Abfallstoffe), als aus der unmittelbaren Umgebung bezw. aus den Ausscheidungen der Menschen selbst hervorgegangen, als infektionsverdächtig bezeichnen; dagegen sind Straßenkehricht und feuchter Straßenschmutz sowie Regenwasser als unverdächtig anzusehen und bedürfen dementsprechend keiner besonderen Behandlung (allerdings unter der Voraussetzung, dass nicht etwa die menschlichen Abfälle allenthalben auf Straßen und Plätzen verstreut sind, wie z. B. in halb- oder uncivilisierten Ländern, wo dann selbstverständlich auch Straßenkehricht und Straßenwässer als infektionsverdächtig zu gelten haben).

Zwei Hauptgrundsätze lassen sich allgemein für die Beseitigung der infektionsverdächtigen Abfallstoffe aufstellen: erstens müssen dieselben in ordnungsmäßiger Weise gesammelt werden, damit jede Verstreuung und Ausbreitung von Infektionsmaterial vermieden wird; zweitens müssen dieselben möglichst schnell definitiv in einer Weise untergebracht werden, die jede Gesundheitsschädigung und insbesondere jede Möglichkeit von Infektion sicher ausschließt, oder doch dafür ein Maximum von Garantieen bietet. Auf technische Einzelheiten kann hier unmöglich eingegangen werden; vergl. u. a. Behring, »Bekämpfung der Infektionskrankheiten« (Hygienischer Teil, bearbeitet von Brix, Pfuhl & Nocht).

Für die trockenen Abfallstoffe ist das beste Verfahren unstreitig die Verbrennung: über Kehrichtverbrennungsöfen (»Destruktoren«) vergl. Litteratur in Th. Weyls Handbuch der Hygiene. Das ältere (und leider auf dem europäischen Kontinent noch fast überall angewendete) Verfahren der Kehrichtabfuhr und Verwendung zu Dungzwecken leidet an dem sehr großen hygienischen Uebelstand der Kehrichtabladeplätze, die, wenn auch in großer Entfernung von den Städten angelegt, doch zu zahlreichen Kontakten des Kehrichts mit Lumpensammlern, ja wohl gar zur heimlichen Wiedereinschleppung gerade der am meisten der Infektion verdächtigen Bestandteile des Kehrichts, der Lumpen, in die Städte, Veranlassung geben (vergl. über Lumpen noch weiter unten).

Außerdem bilden die Kehrichtabladeplätze Stätten für die Ratten und damit für Pestzeiten eine drohende Gefahr. Auf dem platten Lande stehen der Verwendung des Kehrichts und Mists zu Dungzwecken, schon wegen der verhältnismäßig geringen in Betracht kommenden Mengen, keine hygienischen Bedenken entgegen, vorausgesetzt, dass das Material ordnungsgemäß gesammelt und nicht etwa verstreut werde! Für die flüssigen Abgänge (Fäkalien, Harn, Hauswässer) ist das idealste Verfahren der Beseitigung unstreitig die allgemeine Schwemmkanalisation, wie dieselbe in England selbst für die meisten kleineren Orte eingeführt ist. In nicht kanalisierten Orten, sowie auf dem Lande ist die Auffangung von Fäkalien, Harn und Hauswässern in wasserdicht

gemauerte Gruben das beste Verfahren, und jedenfalls unbedingt der Abfuhr mittelst Tonnen vorzuziehen, schon aus dem Grunde, weil beim Tonnensystem in der Regel nur auf Fäkalien und Urin, nicht aber auf die (ebenso gefährlichen) Hauswässer Rücksicht genommen werden kann (um nicht zu große Flüssigkeitsmassen bewältigen zu müssen!); ferner sind auch die Gefahren der Verstreuung infektiösen Materials beim Tonnensystem viel größer als beim Grubensystem, um so mehr als man es bei ersterem stets mit relativ frischen Dejekten zu thun hat, in denen etwaige Infektionserreger sich viel leichter lebensfähig erhalten können als im fauligen Grubeninhalt. Der Inhalt der Gruben oder Tonnen ist landwirtschaftlich (als Dung) zu verwenden. Unter speziellen Verhältnissen können auch Fäkalien und Harn durch Verbrennen zerstört werden (»Feuerlatrinen« in Kasernen).

Der Kanalinhalt kann in gewissen Fällen direkt (oder doch nur nach grobmechanischer Reinigung und Beseitigung der Schwimmstoffe) in die Vorflut abgelassen werden. So ist in Seestädten die direkte Einleitung in das Meer ohne Bedenken zu gestatten, vorausgesetzt dass die Verhältnisse der Strömungen, sowie von Ebbe und Flut, nicht ein massenhaftes Anschwemmen an den Strand befürchten lassen, ferner, dass keine Austernbänke in der Nähe der Kanalauslässe sich befinden und vor allem, dass die Einleitung wirklich ins offene Meer, nicht in eine enge Bucht oder Hafen erfolgt. So ist auch Binnenstädten in gewissen Fällen die direkte Einleitung ihrer Kanalwässer in einen Fluss zu gestatten, vorausgesetzt, dass die Wassermasse des Flusses (im Verhältnis zu der Masse des einzuleitenden Kanalinhalts) sehr groß, die Strömungsgeschwindigkeit erheblich und eine vollständige Selbstreinigung des Flusses schon innerhalb der Strecke erreicht ist, innerhalb deren das Flusswasser nicht zu Trinkzwecken verwendet wird; diese Bedingungen sind jedoch, wenigstens für große Städte, selten erfüllt. Häufiger ist es möglich, die Einleitung in den Fluss nur zu Zeiten starker Regenfälle, wo der Kanalinhalt außerordentlich verdünnt ist, zu gestatten (Notauslässe der Kanäle).

In den meisten Fällen ist eine Reinigung des Kanalinhalts geboten. Die Reinigung auf chemischem Wege (vergl. Angaben über die wichtigsten und speziell über die neuesten Methoden bei Gärtner[64] und Ohlmüller[65]) bietet meist nur eine Klärung, nicht aber eine vollständige Entfernung der organischen Verunreinigungen und noch weniger eine sichere Desinfektion der im Kanalinhalt enthaltenen Keime; eine solche ist (nach Versuchen mit Cholera- und Typhusbazillen von Dunbar & Zirn[66]) erst bei einer Dosis von 4 : 1000 Aetzkalk oder 1 : 10000 Chlorkalk möglich, scheitert demnach in der Praxis an den zu hohen Kosten. — Dagegen erfüllt die Reinigung der Abwässer mittelst Rieselfeldern alle hygienischen Anforderungen; auch ist hundertfältig bewiesen, dass von den Rieselfeldern keine Gesundheitsschädigungen, insbesondere keine Verbreitung von Infektionskrankheiten (Typhus) zu fürchten ist, sofern nur für einwandsfreies Trinkwasser für die auf den Rieselfeldern thätigen Arbeiter gesorgt ist; vergl. die Monographie über Rieselfelder nebst Litteratur in Th. Weyls Handbuch der Hygiene, Bd. II. — Da für Berieselung geeignetes Terrain nicht in der Umgebung aller Städte zu haben ist, und da zudem auch die Kosten der Rieselfelder oft sehr erhebliche sind, so hat man sich in neuerer Zeit mit gutem Erfolge versucht, die auf den Rieselfeldern wirksamen Prozesse — die ja wesentlich nicht im Pflanzenwachstum, sondern in der biologischen Thätigkeit der Bodenbakterien beruhen — künstlich nachzuahmen. Hier

ist zunächst das amerikanische System der Abwässerreinigung durch intermittierende Filtration in geeignetem, durchlässigem, nicht bebautem Gelände, vor allem aber die neuesten von England ausgegangenen biologischen Verfahren der Abwässerreinigung (Dibdinprozess) zu nennen; (vergl. über Versuche in England NOCHT[67] und BRIX[68], über Versuche in Deutschland SCHMIDTMANN[69] und HESSE[70], sowie vor allem DUNBARS[71] eingehende Studien an der Hamburger Versuchsstation. Das Wesentliche der biologischen Reinigung ist eine intermittierende Filtration durch grobporige, zwischen je zwei Füllungen gelüftete, sog. »Oxydations«-Filter, (bestehend aus Koks, Ziegelbrocken oder dergleichen), in denen durch die Thätigkeit aërober Bakterien eine vollständige geruchlose Verwesung der Fäulnisstoffe erfolgt; in einer anderen Form des biologischen Reinigungsverfahrens (Septic-tank-System) wird vor der Filtration eine Zersetzung der Kanaljauche unter Luftabschluss durch Thätigkeit anaërober Bakterien bewirkt; doch sind die Ansichten gerade über den Wert dieses letzteren Systems noch sehr geteilt.

Die Maßnahmen zur hygienisch einwandfreien Beseitigung der Abfallstoffe werden gewöhnlich, gemeinsam mit der Trinkwasserversorgung und einigen anderen, hier in Zusammenhang zu besprechenden Bestrebungen als **Assanierung** bezeichnet und gehören in der That, auch schon vom Standpunkt der Verwaltungshygiene aus betrachtet, zusammen, indem sich auf diesem Gebiete die Thätigkeit der Lokalbehörden (Kommunen, städtischen Verwaltungen) abzuspielen hat — während andererseits die direkten zur Bekämpfung einer vorhandenen Seuche ergriffenen Maßnahmen meist vom Staate geregelt und ausgeführt werden. Da allerdings die Vorarbeiten und Ausführungen so großer Projekte, wie Trinkwasserversorgung und Abwässerbeseitigung oft die finanziellen Kräfte des Einzelgemeinwesens übersteigen, so ist es wünschenswert, dass der Staat den Kommunen in diesen Fragen mit Rat und That beisteht; vergl. z. B. über die Verhältnisse in England bei NOCHT[67], sowie über Staatshilfe in Süddeutschland (in besonders musterhafter Weise in Bayern) bei C. FRÄNKEL[72]; auch in Preußen ist seit 1902 eine staatliche »Versuchs- und Prüfungsanstalt für Wasserversorgung und Abwässerbeseitigung« geschaffen. Außer den beiden soeben genannten Gebieten hygienischer Bethätigung gehört zur Assanierung noch insbesondere die Wohnungsfürsorge; vergl. STUEBBEN, Allgemeine Wohnungshygiene in Bd. IV von TH. WEYLS Handbuch der Hygiene, Jena 1899. Die hygienischen Grundsätze auf diesem Gebiete lassen sich in folgendem zusammenfassen: Beseitigung enger winkliger Gassen und Eröffnung großer breiter Straßen und Plätze; Baureglements, durch welche Ueberfüllung und sonstige hygienische Unzuträglichkeiten in den Wohnungen verboten und die Erfüllung der elementarsten hygienischen Vorschriften (Anschluss an Wasserleitung und Kanalisation) gewährleistet wird; Kontrolle dieser Bestimmungen durch amtliche Wohnungsinspektion; Schaffung billiger hygienischer Wohnungen für die arbeitende Bevölkerung; spezielle Fürsorge und Kontrolle über Schlafgängerwesen, Herbergen, Asyle u. s. w.

Viele dieser Bestimmungen richten sich direkt gegen die Entstehung und Verbreitung von Infektionskrankheiten; andere Bestrebungen der Assanierung fördern diesen Zweck in indirekter Weise, indem sie die Bevölkerung zur Reinlichkeit und geordneten Lebensweise erziehen.

Im Anschluss an die Beseitigung der Abfallstoffe sei hier noch kurz des Leichenwesens gedacht. Unter Hinweis auf das Bd. I, S. 216 Ausgeführte können wir hier nur wiederholen, dass die ordnungsgemäß ausgeführte Beerdigung der Leichen allen hygienischen Anforderungen entspricht und dass von der beerdigten Leiche keine Infektionsgefahr mehr ausgeht. Vom hygienischen Standpunkte aus besteht also absolut keine Notwendigkeit zur Einführung eines anderen Systems, z. B. der Feuerbestattung; selbst für Seuchezeiten ist derselbe durchaus entbehrlich (ABEL[72a]). Dagegen wäre anzustreben die allgemeine Einführung von Leichenhallen, in welche die Leichen möglichst bald übergeführt würden, womit ein unnötiges (und unter Umständen gefährliches) längeres Verweilen derselben im Hause vermieden werden könnte.

Ueber Behandlung der Leichen von Infektionskranken vor der Beerdigung (Leichenwaschung) u. s. w. vergl. oben S. 29.

V. Prophylaktische Maßnahmen gegen Nahrungsmittelinfektion.

Unter Hinweis auf die Bd. I, S. 202 ff. gegebenen Ausführungen über Vorkommen und Verhalten toxischer oder infektiöser Bakterien in Nahrungsmitteln besprechen wir im folgenden die wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen, die teils von amtlicher Stelle, teils vom einzelnen selbst gegen die von infizierten Nahrungsmitteln her drohenden Gefahren getroffen werden können.

1. Was zunächst die Milch anlangt, so lässt sich die gesammte Prophylaxe gegenüber allen praktisch in Betracht kommenden Infektionen einfach in den Satz zusammenfassen: Milch darf nur genossen werden, nachdem sie durch ausreichende Erhitzung (am einfachsten viertelstündiges Kochen) von den etwa in ihr enthaltenen gesundheitsschädlichen Keimen befreit ist; nach dem Kochen soll die Milch möglichst kühl gehalten und nicht länger als 12, bei kühler Temperatur 24 Std. aufbewahrt werden. Ueber die Details, insbesondere über die Frage der Milchsterilisierung, vergl. weiter unter das spezielle Kapitel »Prophylaxe der Cholera infantum«. — Ueber die speziellen prophylaktischen Maßnahmen gegen Milch tuberkulöser Kühe und über die ganze Frage der Rindstuberkulose vergl. im Kapitel »Tuberkulose« der »Speziellen Prophylaxe«.

2. Frische (ungekochte) Butter sollte nur aus Molkereien bezogen werden, in denen dieselbe aus pasteurisiertem Rahm hergestellt wird, und zwar nicht etwa nur wegen der (strittigen!) Gefahr der Tuberkulose-Infektion, sondern auch wegen der eventuellen Möglichkeit des Vorhandenseins von Typhus- oder Cholerabazillen; ganz besonders gilt dies natürlich für Epidemiezeiten. Neuerdings giebt es übrigens praktische Apparate, mittelst welcher man sich leicht selbst im eigenen Haushalt frische Butter aus vorher pasteurisierter Milch herstellen kann.

3. Fleisch sollte nie roh oder halbroh, sondern stets nur in genügend gekochtem oder gebratenen Zustand genossen werden, — nicht nur behufs Vermeidung von bakterieller Infektion oder »Fleischvergiftung«, sondern auch mit Rücksicht auf die (hier nicht näher zu betrachtenden) tierischen Parasiten des Fleisches (Eingeweidewürmer). Normales Aussehen des Fleisches ist durchaus nicht immer ein untrügliches Zeichen seiner Unschädlichkeit, da bei manchen Fleischvergiftungen das Fleisch von normalem Aussehen erscheint und doch von eminent toxisch wirkenden Bakterien durchsetzt sein kann (bei puerperaler Sepsis des Schlachttiers). Die sicherste Garantie bietet eine sorgfältige tierärztliche Inspektion des Schlachttieres und seiner inneren Organe; dies ist allerdings nur auf Schlachthöfen ausführbar, deren möglichst all-

gemeine Durchführung und obligatorische Benutzung auch für kleinere Orte anzustreben ist.

4. Austern, die aus der Nähe von Kanalauslässen stammen, können sicherlich für die Verbreitung des Abdominaltyphus, vielleicht auch der Cholera, in Betracht kommen; vergl. Bd. I, S. 206. Austernbänke sollen daher an solchen gefährdeten Punkten nicht angelegt werden.

5. Fische sind, sobald sich auch nur Spuren beginnender fauliger Zersetzung zeigen, unbedingt vom Genuss auszuschließen, da erfahrungsgemäß Fischvergiftungen (durch toxisch wirkende Bakterien bedingt) ganz besonders schweren Verlauf zeigen.

6. Brot ist an sich nie infektionsverdächtig, da die in der Praxis in Betracht kommenden Keime, die etwa bei der Brotbereitung in den Teig gelangt wären, durch die beim Backprozess entstehenden hohen Temperaturen sicher abgetötet werden. Selbstverständlich kann Brot, wie jeder andere Gegenstand, nachträglich durch Manipulationen seitens infizierter Personen ebenfalls infiziert werden, aber natürlich nur äußerlich; über individuelle Schutzmaßregeln vergl. bei »Cholera«.

7. Gemüse, Salat und Früchte sind in rohem Zustand stets als infektionsverdächtig anzusehen (außer wenn die Provenienz derselben absolute Garantieen in dieser Hinsicht bietet); und zwar kann die Infektiosität bewirkt sein: entweder direkt durch Dejektionen, die in den Gemüsebeeten verstreut sind (wie man das auf dem Lande unter verwahrlosten Verhältnissen zuweilen direkt beobachten kann) — oder durch infiziertes zur Spülung verwendetes Wasser (ganz besonders in Epidemiezeiten zu fürchten) — oder durch nachträglich vorgenommene Manipulationen seitens infizierter Personen. Das richtigste wäre es unstreitig, Gemüse, Salat und Früchte nur in gekochtem bezw. geschältem Zustand zu genießen; unbedingt ist diese Forderung für Epidemiezeiten aufzustellen, vergl. Details bei »Cholera«. In normalen Zeiten ist wenigstens darauf zu dringen, dass vor dem Genuss in rohem bezw. ungeschälten Zustand eine wiederholte gründliche Abspülung in reinem unverdächtigen Wasser vorausgeht.

8. Die meisten gebräuchlichen Getränke sind unverdächtig (vergl. Bd. I, S. 207); künstliches Selterswasser, dessen Provenienz man nicht kennt, ist erst nachdem es zwei Wochen lang in wohlverschlossener Flasche aufbewahrt wurde, als sicher unverdächtig zu bezeichnen (vergl. Bd. I, S. 199). Eis darf nur dann direkt genossen werden, falls es aus durchaus unverdächtigem Wasser bereitet ist; sonst bewirkt man die Kühlung der Getränke besser durch Einstellen derselben in eisgefüllte Kühlgefäße, wobei eine direkte Berührung des Eises mit dem Getränk vermieden ist.

Von allgemeinen Maßnahmen zur Nahrungsmittelprophylaxe sei folgendes ausgeführt.

Von amtlicher Seite ist der Nahrungsmittelverkauf zu überwachen, wobei in erster Linie auf Reinlichkeit zu achten ist; in dieser Beziehung liegen die Verhältnisse besonders im Kleinvertrieb von Nahrungsmitteln oft noch recht im argen (Heim[73]), während große, hygienisch gut eingerichtete Markthallen, in denen besonders für reichliche Lieferung tadellosen Wassers, für prompte Entfernung der Abfallstoffe und für saubere Latrinen zu sorgen ist, viel bessere Garanticen und vor allem die Möglichkeit einer viel wirksameren Kontrolle bieten. Unter keinen Umständen sollte es geduldet werden, dass die zum Nahrungsmittelverkauf bestimmten Räume gleichzeitig noch als Wohn- und Schlafräume dienen, einmal schon aus Gründen der Sauber-

keit, dann aber auch mit Rücksicht auf die Möglichkeit von Infektionsübertragung. Ferner sollten die im Nahrungsmittelverkauf thätigen Personen strengstens angehalten sein, die etwa in ihrer Familie vorkommenden Fälle von Infektionskrankheiten sofort dem beamteten Arzte zu melden; ganz besonders gilt dies für Milch- und Gemüsehändler; unter besonders gravierenden Umständen wäre die betreffende Verkaufsstelle zeitweise vom Verkehr auszuschließen. Verdorbene Nahrungsmittel sind zu zerstören und der Verkäufer zu bestrafen. In Cholerazeiten kann auch der Verkauf solcher Nahrungsmittel inhibiert werden, die, obgleich in normaler Zeit unbeanstandet, doch erfahrungsgemäß zu gastro-enteritischen Störungen führen und so für den Choleraprozess disponieren können, z. B. unreifes Obst; der Verkäufer ist eventuell zu entschädigen. Nahrungsmittelfälschungen interessieren nur in wenigen Fällen die Seuchenprophylaxe; insbesondere gehört hierher der Wasserzusatz zur Milch, durch den (bei Verwendung infektionsverdächtigen Wassers, wie das wohl meist der Fall sein wird!) sehr leicht Krankheitserreger in eine vorher völlig normale Milch gelangen können.

Der Schwerpunkt der Nahrungsmittelprophylaxe liegt, wie schon aus den oben gegebenen speziellen Vorschriften hervorgeht, in der individuellen Prophylaxe, bezw. in den Maßnahmen im Haushalt.

Hier wäre noch viel durch Verbreitung hygienischer Kenntnisse im Volk, insbesondere unter den Hausfrauen (Jäger[74]) zu erreichen! Zunächst ist wieder die Reinlichkeit in der Zubereitung und Aufbewahrung der Nahrungsmittel an erster Stelle zu nennen; insbesondere ist dabei auf die im Haushalt und Küche thätigen Dienstboten zu achten, die oft durch ihre Nachlässigkeit und absolute Unkenntnis der elementarsten hygienischen Regeln alle seitens der Familienmitglieder aufgewendete Sorgfalt zur Vermeidung von Infektion illusorisch machen; ganz besonders gilt dies vom Ausland, wo farbige Diener verwendet werden; diese Leute, die vielleicht noch zudem außer dem Hause schlafen oder doch ganz unkontrollierbare Beziehungen zu mannigfachen Infektionsgelegenheiten haben, sind ganz besonders geeignet, in ein Haus, in dem sonst die größte hygienische Sorgfalt herrscht, Cholera oder Typhus einzuschleppen; gerade in der letzten ägyptischen Choleraepidemie hat Verfasser mehrfach Gelegenheit gehabt, solche ganz eklatante Fälle zu beobachten. Aber auch im Inland kommen oft genug schwere Unzuträglichkeiten vor, um nur z. B. die so beliebte Anordnung des Abtritts unmittelbar neben der Küche zu erwähnen; und wie wenige Dienstboten, ja wie wenige sogenannte »Gebildete« haben die löbliche Gewohnheit, sich nach jeder Benutzung des Abtritts die Hände zu waschen! — Nicht minder wichtig als die Behandlung der Nahrungsmittel selbst ist auch die Reinigung des Ess- und Trinkgeschirrs: das zur Spülung verwendete Wasser soll hygienisch einwandfrei sein und genau denselben Anforderungen entsprechen, die an Trinkwasser gestellt werden. In öffentlichen Lokalen soll die Spülung stets in fließendem Wasser, nie in wassergefüllten (stagnierenden) Behältern geschehen. Die im Haushalt für gewöhnlich übliche Reinigungsmethode des Ess- und Trinkgeschirrs (Auswaschen und nachträgliches Ausreiben mit trockenem Tuch) ist durchaus ungenügend, um die etwa anhaftenden Infektionserreger (Streptokokken, Diphtheriebazillen, Tuberkelbazillen) sicher zu beseitigen; hierzu ist Abwaschen mit 50° warmer 2proz. Sodalösung erforderlich (Esmarch[75]; vergl. auch Bd. I, S. 212 f.). Dass tuberkulöse, lepröse, syphilitische Personen ihr eigenes Ess- und Trinkgeschirr für sich allein haben müssen, ist selbstverständlich. Ebenso selbst-

verständlich sollte es auch sein, dass Kinder nie, weder untereinander, und vor allem nicht mit Erwachsenen, gemeinsames Ess- und Trinkgeschirr benutzen, insbesondere mit Rücksicht auf die Möglichkeit von Diphtherieübertragung seitens latenter Fälle! — Wichtig ist ferner, die Nahrungsmittel (durch Bedecken mit Drahtnetzen oder dergl.) vor Fliegen zu schützen, besonders bei hoher Außentemperatur, wo dieselben ganz massenhaft auftreten; ist es doch ganz zweifellos, dass Fliegen die Verbreitung von Typhus (Ficker[76]), wahrscheinlich auch von Cholera vermitteln können; auch in dieser Beziehung erweist sich die Nähe von Abtritten als besonders gefährlich.

Ganz besondere Vorsicht ist, zumal in Epidemiezeiten, beim Genuss von Nahrungsmitteln am dritten Ort zu beobachten (in Gasthäusern, »Sommerfrischen«, auf Ausflügen u. s. w.) um so mehr, je primitiver und unkontrollierbarer die Verhältnisse erscheinen; unter solchen Verhältnissen erheischt es die Vorsicht, nur solche Nahrungsmittel zu genießen, die nach Art ihrer Zubereitung durchaus unverdächtig sind.

VI. Prophylaxe im täglichen Leben, gegenüber bestimmten Berufen, und in speziellen hygienischen Verhältnissen.

Schon in der alltäglichen Umgebung des Menschen sind vielfach Verhältnisse und Lebensgewohnheiten gegeben, die man ohne weiteres als permanente Infektionsgelegenheiten bezeichnen kann. Um mit der Wohnung zu beginnen, so ist hier der Fußboden als am meisten infektionsverdächtig an erster Stelle zu nennen (vergl. Bd. I, S. 209 ff.). An prophylaktischen Maßregeln sind zu erwähnen: Verhütung unnötiger Beschmutzung (Reinigung des Schuhwerks vor dem Eintritt in die Wohnung, Spuckverbot), und regelmäßige Reinigung durch Abwaschen mit Wasser und Seife; zweckmäßig ist Oelfarbenanstrich oder Bedeckung mit Linoleum (kostspielig!), weil dadurch die Reinigung erleichtert wird; Teppiche erschweren die Reinigung und sind daher in Kinder- und Krankenzimmern zu vermeiden, im übrigen möglichst häufig durch gründliches Ausklopfen (aber nur im Freien!) zu reinigen. Gehen mit bloßen Füßen ist (besonders bei Pestgefahr) unbedingt zu vermeiden; kleine Kinder sollen nicht auf der bloßen Diele umherkriechen, sondern auf einer über dieselbe gebreiteten sauberen Decke. Das gleiche, was hier vom Fußboden der Wohnungen gesagt ist, gilt selbstverständlich auch von Treppenhäusern, Geländern, Thürklinken und Abtritten, kurz von allen Teilen der Wohnung, die häufigen Berührungen, insbesondere seitens fremder Personen, ausgesetzt sind. Für Verhütung von Infektion ist Reinlichkeit und Vermeidung aller unnötigen Berührungen, besonders an fremden Orten, zu nennen; wichtiger noch ist Vermeidung aller unnötigen Berührungen am eigenen Körper, insbesondere an Mund und Gesicht, wie es die Gewohnheit kleiner Kinder, leider aber auch vieler Erwachsener ist! — Ueber Wohnungsinfektion vergl. im Abschnitt »Desinfektionspraxis«.

Von den seitens der Kleidung drohenden Infektionsgefahren sei folgendes erwähnt. Dass getragene Kleider und Leibwäsche unter allen Umständen als infektionsverdächtig anzusehen sind und dass ihre Einfuhr aus verseuchten Ländern oder Orten verboten ist, wurde schon früher ausgeführt (vergl. S. 15). Auch im Inland sollten getragene Kleider regelmäßig nur nach vorhergegangener Desinfektion wieder in Gebrauch genommen werden dürfen; gesetzliche Bestimmungen in dieser Hinsicht über die Trödler, Althändler u. s. w. wären sehr wünschenswert.

In diesem Zusammenhang sei auch des Lumpenhandels gedacht, der, mit Rücksicht auf die Möglichkeit der Uebertragung einer Anzahl von Infektionserregern, insbesondere des Milzbrands (Hadernkrankheit!) und der Pest, unstreitig vom hygienischen Standpunkt aus als sehr bedenklich angesehen werden muss. In Pestzeiten ist der Lumpenhandel unbedingt gänzlich zu verbieten, und zwar mit Rücksicht nicht sowohl auf die Möglichkeit direkter Ansteckung der Arbeiter seitens der Lumpen, als vielmehr hauptsächlich auf die große Gefahr des Ausbruchs einer Rattenepizootie von Pest in den Lumpenmagazinen, die leicht massenhafte menschliche Pestfälle nach sich ziehen kann. Für normale Verhältnisse wäre eine obligatorische Desinfektion aller zur Verarbeitung oder zum Versand kommenden Lumpen unstreitig das beste; mangels einer für die große Praxis geeigneten Methode muss jedoch diese prinzipielle Forderung vorläufig unerfüllt bleiben. Die gegenwärtig im Lumpenhandel hier und da übliche »Desinfektion« mittelst Schwefelräucherungen ist gänzlich nutzlos; dagegen ist die Desinfektion der Verpackung der zum Versand fertigen Lumpenballen zweckmäßig (mittelst Sublimatlösung), indem auf diese Weise — in Verbindung mit dem Verbot jeder Oeffnung und Probeentnahme auf dem Transport — während desselben wenigstens die Verstreuung von Infektionskeimen verhindert wird. Gegen den beim Verarbeiten der Lumpen massenhaft entstehenden Staub sollten die Arbeiter durch wirksame Staubabsaugvorrichtungen (EYFF [77]) geschützt sein, auch sollen die Arbeiter während ihrer Beschäftigung besondere waschbare Ueberkleider (Blusen) tragen und sich vor dem Essen, sowie vor Verlassen der Arbeitsstätte Gesicht, Hände und Füße mit Wasser und Seife gründlich reinigen; am besten ist es, wenn die Arbeiter unter dauernder ärztlicher Kontrolle stehen. Diese Vorschriften, sowie Bestimmungen über die Einrichtung und Lage der Lumpenmagazine müssen gesetzlich festgelegt und ihre Ausführung streng kontrolliert werden; ganz besonders gilt die Notwendigkeit der Kontrolle für kleine Betriebe! — Dass Lumpen als »giftfangende Stoffe« aus verseuchten Orten oder Ländern nicht exportiert werden dürfen, ist schon früher erwähnt; mit Recht machen jedoch die neueren gesetzlichen Vorschriften einen Unterschied zwischen Abfällen rein industrieller Provenienz und wirklichen Lumpen; nur die letzteren sind als infektionsverdächtig anzusehen.

Getragene Bett- und Leibwäsche kann eine ganze Reihe von Infektionen vermitteln; Wäsche von infektiösen Kranken ist daher sogleich — und noch im Krankenzimmer selbst — (durch Einlegen in Behälter mit desinfizierenden Flüssigkeiten) unschädlich zu machen. Wäscherinnen sind begreiflicherweise vielen Infektionen besonders ausgesetzt und können andererseits auch in ihrem Betriebe, ohne selbst zu erkranken, zur Uebertragung von Infektionen Veranlassung geben; als praktische Regeln ergiebt sich hieraus, dass erstens mit unreiner Wäsche so wenig als möglich manipuliert werden soll, dass vielmehr das Sortieren derselben erst nachdem die Wäsche durch heißes Wasser (mit Seife oder Soda) sicher desinfiziert worden, vorgenommen werde; zweitens, dass Familien besonders in Epidemiezeiten nie ihre Wäsche außer dem Hause waschen lassen sollen, um sich vor indirekter Infektion zu schützen.

Auch die heutigen Kleidersitten können in einem Punkte zur Verbreitung von Infektionskeimen beitragen, nämlich durch die Schleppe der Frauenkleider auf der Straße, in Eisenbahn- und Tramwagen u. s. w. — Ueber Taschentücher vergl. bei »Tuberkulose«.

Spezielle prophylaktische Maßnahmen kommen in Betracht bei einigen Berufen, und zwar teils zum Schutze der besonders exponierten Angehörigen des betreffenden Berufes selbst, teils zum Schutze

der Allgemeinheit, indem durch die gewisse Berufe ausübenden Personen besonders leicht Uebertragungen des Infektionsstoffes auf dritte Personen zustande kommen. Ueber den persönlichen Schutz von Aerzten und Krankenpflegern vergl. oben S. 33f.; über spezielle Regeln für die Hebammen siehe bei »Puerperalfieber« im Abschnitt »Spezielle Prophylaxe«. Ueber Maßregeln zur Verhütung der Uebertragung von Tierkrankheiten durch Abdecker, Gerber, Rosshaararbeiter u. s. w. vergl. im Kapitel »Milzbrand«, Bd. II dieses Handbuches, sowie über Desinfektion von Häuten und Borsten im Kapitel »Desinfektionspraxis«. Vergl. auch die Monographie über Abdeckereiwesen in Th. Weyls »Handbuch der Hygiene«, Bd. II. — Ueber Trödler, Lumpensammler, Wäscherinnen vergl. das soeben Gesagte. — Eine gewisse Gefahr für die Allgemeinheit stellen auch die Leihbibliotheken, insbesondere die kleineren privaten Institute, dar; zur Verhütung einer Infektion seitens gebrauchter Bücher (die insbesondere für Diphtherie und akute Exantheme in Betracht kommen könnte) wäre obligatorische Desinfektion der gebrauchten Bücher mittelst Formalin oder im strömenden Dampf (Krausz) anzustreben.

In neuester Zeit hat sich die Aufmerksamkeit auch auf die Hygiene der Barbierstuben gelenkt, nachdem zweifellose Erfahrungen vorlagen, dass Syphilis (ein notorischer Fall bei Schmolck[94]), Furunkeln, Impetigo contagiosa, und eine Reihe von Hautkrankheiten durch das Rasier- und Friseurgeschäft übertragen werden können; vergl. z. B. die in den Veröffentlichungen des kaiserl. Gesundheitsamts publizierten amtlichen Bestimmungen in Kanada[81], in Danzig[82] u. s. w., sowie bei Berger[78] und Weichselbaum[79]. Am besten wäre es, wenn die Desinfektion aller Geräte nach jedesmaligem Gebrauch vorgeschrieben würde; vergl. die Zusammenstellung von Kausch[80] der zur Desinfektion im Barbier- und Friseurgewerbe vorgeschlagenen (größtenteils patentierten) Apparate. Solange eine solche allgemeine Desinfektionsvorschrift nicht besteht, ist es das beste, wenn jeder Kunde sein eigenes Rasier- und Friseurzeug hält und ausschließlich nur dieses an sich zur Anwendung kommen lässt; daneben ist darauf zu dringen, dass der Barbier vor und nach jeder Erledigung eines Kunden sich sorgfältig die Hände wäscht, am besten mit Seife und Alkohol (Lichtenstein[95]); auch die Anlegung billiger Papierhandschuhe während der Arbeit, die immer nur für eine Person in Gebrauch kommen und dann sogleich zerrissen werden, ist empfehlenswert. Endlich und hauptsächlich sind mit sichtlichen Haut- und Haarkrankheiten behaftete Personen von öffentlichen Barbierstuben völlig auszuschließen, Syphilitische im gleichen Sinne von ihrem behandelnden Arzte zu instruieren.

Schließlich seien noch einige besondere Verhältnisse des heutigen Lebens genannt, für die spezielle Infektionsgefahren und dementsprechende Verhütungsmaßregeln in Betracht kommen. In den öffentlichen Transportgelegenheiten (Eisenbahn, Tram) kommt praktisch insbesondere die Infektion mit Tuberkulose in Betracht (vergl. daselbst in der »Speziellen Prophylaxe«). Dass ansteckende Kranke nur mittelst besonderer Krankenwagen transportiert werden sollen, wurde schon S. 29 ausgeführt; Kobert[82] verlangt auch in der Eisenbahn die Einrichtung ständiger Krankenabteile. Ueber die Grundsätze der Maßnahmen für den Eisenbahnverkehr in Seuchezeiten vergl. S. 22. — In gleicher Weise wie in öffentlichen Transportgelegenheiten ist der Mensch auch in Gasthäusern u. s. w. mehr als in seinem eigenen Heim verschiedenen Infektionen ausgesetzt; denn in einem wie im anderen Falle muss er

sich in vieler Beziehung (Nahrung!) auf die (oft zweifelhafte) hygienische Sorgfalt anderer Personen verlassen, während er zu Hause eine viel sicherere Kontrolle ausüben kann. In größeren Städten bieten die modernen Hotels u. s. w. schon in ihrem eigenen wohlverstandenen Interesse in der Regel befriedigende Einrichtungen und genügende Garantieen vom hygienischen Standpunkte aus; um so schlimmer steht es aber oft noch in kleineren Städten, auf dem Lande und ganz besonders in »Kurorten, Sommerfrischen« u. s. w., wo in Bezug auf die Beseitigung der Abfallstoffe (oft auch noch bezüglich Wasserversorgung und Behandlung ansteckender Krankheiten) vielfach äußerst primitive, durchaus unzulässige Verhältnisse bestehen (LASSAR[83]); vergl. über amtliche Erlasse zur Abstellung dieser Uebelstände in Deutschland[84] und Oesterreich[85]. — Ueber Typhus auf dem platten Lande vergl. daselbst in der »Speziellen Prophylaxe«. — Betreffs der Hygiene der Gefängnisse vergl. in den speziellen Kapiteln »Tuberkulose«, »Fleckfieber« und »Recurrens«.

Eine wichtige öffentliche Infektionsgelegenheit stellt auch die Schule dar: über Ausschluss infektionsverdächtiger Kinder (Geschwister der Erkrankten und Rekonvaleszenten) vom Schulbesuch und über die eventuell zu verfügende zeitweilige Schließung der Schule in Epidemiezeiten vergl. oben S. 32f. Unstreitig hat die Behörde, die den Eltern die Verpflichtung auferlegt, ihre Kinder zur Schule zu schicken, nun ihrerseits die verantwortungsvolle Pflicht, Uebertragung von Infektionen durch die Schule möglichst zu verhüten. Die beste Garantie in dieser Beziehung bietet die dauernde Ueberwachung der Schule und der Schulkinder durch einen beamteten, mit weitgehenden Befugnissen ausgestatteten Schularzt, eine Institution, auf deren Notwendigkeit zuerst H. COHN[86] mit Nachdruck hingewiesen hat, und die sich allmählich mit bestem Erfolg einbürgert. Demnächst ist auch die allgemeine Einführung von Schulbädern anzustreben. Endlich ist auf die Reinigung der Schulzimmer die größte Aufmerksamkeit zu verwenden, und zwar ist eine tägliche feuchte Reinigung (mit peinlicher Vermeidung von Staubentwicklung!) der Fußböden zu fordern (BENNSTEIN[87]); zweckmäßig geschieht dies in Wiesbaden mit Hilfe fliegender Kolonnen von Arbeitsfrauen (SCHUBERT[88]). Noch besser wäre eine (außer der täglichen Reinigung vorzunehmende) regelmäßige (etwa wöchentlich einmal) prophylaktische Desinfektion der Fußböden (VOLLMER[89]), am besten mit 1promill. Sublimatlösung; diese Maßregel sollte wenigstens in Zeiten drohender Epidemie (Diphtherie, Scharlach) durchgeführt werden.

Besondere Erwähnung verdienen die militärischen Verhältnisse, und zwar aus dem zweifachen Gesichtspunkt, dass einmal bestimmte Infektionskrankheiten (Abdominaltyphus, Fleckfieber, Cerebrospinalmeningitis, Ruhr, Weilscher infektiöser Icterus) erfahrungsgemäß besonders häufig in Kasernen und im Felde vorkommen, sowie andererseits, dass es im Interesse der Armee liegt, Infektionskrankheiten (insbesondere Tuberkulose!) von vornherein vom Heere fernzuhalten und event. durch möglich strenge Maßnahmen zu bekämpfen.

Vergl. betreffs der genannten Krankheiten in der »Speziellen Prophylaxe«, sowie zusammenfassende Darstellungen bei R. KOCH[90], M. KIRCHNER[91], und in SCHJERNINGS[92] »Bibliothek v. Coler«. — Ueber spezielle hygienische Ausbildung der Militär- und Marineärzte vergl. oben S. 35. — Endlich nimmt die Seuchenprophylaxe im Ausland, insbesondere in halbcivilisierten Ländern, aus mehreren Gründen ein be-

sonders großes Interesse in Anspruch; zunächst spielen sich die großen Volksseuchen in neuester Zeit hauptsächlich im Ausland ab; ferner stehen überseeische Länder heutzutage, teils infolge der Kolonialbestrebungen, teils infolge der überaus lebhaften Verhältnisse des Weltverkehrs unserem Interesse viel näher als je zuvor; endlich bieten die Seuchen selbst, sowie vor allem die Durchführung der prophylaktischen Maßnahmen unter den gänzlich verschiedenen Verhältnissen und Lebensgewohnheiten der Bevölkerung, mit denen man im Ausland zu rechnen hat, viel Eigenartiges, und es treten Erfordernisse und Schwierigkeiten auf, mit denen man im Inland nie zu rechnen hat. Aus diesen Gründen sind in den nachfolgenden Kapiteln der »Speziellen Prophylaxe« auch ausländische Verhältnisse überall da berührt, wo sie den praktischen Hygieniker besonders interessieren. Vergl. auch das besonders für diese Zwecke geschaffene Organ »Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene«; über das Hamburger »Institut für Tropenhygiene« vergl. oben S. 35.

Litteratur.

[1] Laser, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, Nr. 18/19, 1897. — [1a] Bienstock, Hyg. Rundschau, 1903, Nr. 3. — [2] A. Gärtner, Die Quellen in ihren Bezieh. zum Grundwasser und zum Typhus. Jena, G. Fischer, 1902. Ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 33 (Ref.), Nr. 3/4, 1903. — [2a] Kruse, Centralbl. f. allg. Gesundheitspflege, 1901. — [3] Bizzozero, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 1285. — [4] Schultze, Ztschr. f. Hyg., Bd. 15, 226, 1893. — [5] Rubner & Davids, Berl. klin. Wochenschr., 1893, Nr. 36. — [6] Schüder & Pposkauer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 627, 1902. — [7] V. & A. Babes, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, Nr. 4/5, 1892. — [8] Burlureaux, Arch. de méd. expér., 1892, 581. — [9] P. Frankland, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, Nr. 4, 1893. — [10] Teich, Archiv f. Hyg., Bd. 19, 62, 1893. — [11] Plagge & Schumburg, Veröff. a. d. Gebiete d. Militär-Sanitätswesens, 1900, Heft 15. — [12] Traube, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, 149, 1894. — [13] Lode, [a] Arch. f. Hyg., Bd. 24, 236, 1895. [b] Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 17. — [14] Bassenge, Ztschr. f. Hyg., Bd. 20, 227, 1895. — [15] Babucke, Centralbl. f. Bakt., I. Abt, Bd. 27, Nr. 22/23, 1900. — [15a] Nijland, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 335, 1893. — [16] Forster, Hyg. Rundschau, 1893, Nr. 16. — [16a] Hünermann & Deiter, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 24. — [17] Schüder, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 379, 1902 (Litteratur). — [18] Rabs, Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 22. — [19] Schumburg, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 10 u. 25. — [20] Plagge, Veröff. a. d. Gebiet d. Militärsanitätswesens, Heft 15, 1900. — [21] Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, Nr. 1, 1900. — [22] Kaess, Pharm. Zeitg., 1900, Nr. 49. — [23] Ballner, Wien. med. Wochenschr., 1901, Nr. 31—33. — [24] Testi, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, Nr. 11. — [25] Morgenroth & Weigt, Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 16. — [26] Schüder, Ztschr f. Hyg., Bd. 37, 307, 1901. — [27] Polemik zwischen Pfuhl, Schumburg, Schüder, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39 u. 40, 1902. — [28] Altehöfer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 8, 129. — [29] Traugott, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 427, 1893. — [30] Blatz, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 938. — [31] Ohlmüller, Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, 1891. — [32] van Ermengem, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1895, 673. — [33] Calmette, ibid., 1899, 344. — [34] Weyl, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 15. — [35] Erlwein, Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung, 1901, Nr. 30/31. — [36] Ohlmüller & Prall, Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, 1902, Bd. 18, Heft 3. — [37] Schüder & Proskauer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, Nr. 2, 1902. — [38] Plagge, Veröff. a. d. Gebiet d. Militärsanitätswesens, Heft 9, ref. Hyg. Rundschau, 1896, 829. — [39] Woodhead & Cartwright Wood, British med. Journ., 1894, vol. 2. — [40] Bitter, Zeitschrift f. Hyg., 1891. — [41] Lübbert, Pharm. Centralhalle, 1891, Nr. 39/40. — [42] Prochnik, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 11, Nr. 3/4. — [43] Kübler, Zeitschr. f. Hyg., 1891, Bd. 8, 48. — [44] Kirchner, ebd., Bd. 14, 299; ebd., Bd. 15, 179; Centralblatt f. Bakt, 1. Abt., Bd. 14, Nr. 16, 1893. — [45] Weyl, Berl. klin. Woch., 1892, 555. — [46] Jolin, Hygiea, 1893, 577. — [47] Gruber, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, Nr. 15, 1893. — [48] Schöfer, ebd., Nr. 21, 1893. — [49] Piefke, Z. f. Hyg., Bd. 16. — [50] Reinsch, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, Nr. 22. — [51] C. Fränkel, [a] Deutsche med. Woch., 1889, Nr. 50; [b] ebd., 1892, Nr. 41. — [52] C. Fränkel & Piefke, [a] Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspflege, Bd. 23, 48, 1890; [b] Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 1. — [53] Kabrhel, Arch. f. Hyg., Bd. 22, 323, 1895. — [54] R. Koch Zeitschr.

f. Hyg., Bd. 14, 393, Bd. 15, 89, 1893. — [55] PROSKAUER, ebd., Bd. 9, 103. — [56] ref. Hyg. Rundschau, 1901, 1081. — [57] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1894, 114 u. 635; 1899, Nr. 7. — [58] PANNWITZ, Arb. d. Kaiserl. Ges.-Amts, Bd. 14, 153, 1898. — [59] GÖTZE, Arch. f. Hyg., Bd. 35, 227, 1899. — [60] GOTSCHLICH, ref. Hyg. Rundschau, 1897, 1181. — [61] C. FRÄNKEL, ebd., 1900, Nr. 17. — [62] IMBEAUX, L'alimentation en eau etc. à l'exposition universelle de 1900, Paris 1901/1902, Bernard Co., ref. Hyg. Rundschau, 1902, 537. — [63] Gesundheits-Ingenieur 1900, Nr. 13–16 u. 19—23. — [64] GÄRTNER, Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 7/8, »Säkularartikel«. — [65] OHLMÜLLER, Hyg. Rdsch., 1902, Nr. 2 (Abwässer-Reinigung a. d. Pariser Weltausstell. 1900). — [66] DUNBAR & ZIRN, Viertelj. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanit., 1898, Bd. 16, Suppl.-Heft, Nr. 8. — [67] NOCHT, Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 13. — [68] BRIX, Gesundheit, 1900, Nr. 15, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, Nr. 23, 1901. — [69] SCHMIDTMANN, vgl. [66] ebd., Einleitung u. Nr. 7, 1898. — [70] HESSE, Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 5/6. — [71a] DUNBAR, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., Bd. 31, 625, 1900. Gesundh. Ingenieur, 1903, Nr. 1—4. — [71b] DUNBAR & THUMM, Beitrag z. derzeitigen Stand der Abwasserreinigungsfrage mit besonderer Berücksichtigung d. biolog. Reinigungsverfahren, 1902 (München u. Berlin, Oldenbourg). Ausführliches Referat bei HESSE [70]. — [72] C. FRÄNKEL, Zeitschr. f. Medicinalbeamte, 1901, Nr. 4. — [72a] ABEL, Techn. Gemeindeblatt, 1902, Nr. 2 (ref. Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 24). — [73] L. HEIM, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 1119. — [74] JÄGER, Hyg. Rundschau, 1898, Nr. 14. — [75] ESMARCH, ebd., 1901, Nr. 2. — [76] FICKER, Arch. f. Hyg., 1902. — [77] EYFF, Zeitschrift f. Hyg., Bd. 21, 170, 1896. — [78] BERGER, ref. Hyg. Rundschau, 1897, 1198. — [79] WEICHSELBAUM, ref. ebd., 1898, 882. — [80] KAUSCH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31 (Ref.), Nr. 15, 1902. — [81] Veröff. d. Kaiserl. Gesundh.-Amts, 1899, Nr. 30, 628. — [82] ebd., 1900, Nr. 35, 857. — [83] LASSAR, Hyg. Rundschau, 1898, 901. — [84] ebd., 1898, 1161. — [85] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1899, 407. — [86] H. COHN, Lehrbuch der Hyg. des Auges, 1892. — [87] BENNSTEIN, ref. Hyg. Rundschau, 1902, 653 f. — [88] SCHUBERT, Bemerkung des Ref. ebd. — [89] VOLLMER, Berlin. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 34. — [90] R. KOCH, Die Bekämpfung der Infektionskrankheiten, insbesondere der Kriegsseuchen, Rede, 1888, Berlin (Hirschwald). — [91] M. KIRCHNER, Grundriss der Militär-Gesundheitspflege. — [92] SCHJERNING, »Bibliothek von Coler« (Bd. 1, 2, 8, 9), Berlin (Hirschwald), 1901. — [93] KRAUSZ, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 241, 1891. — [94] SCHMOLCK, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 46. — [95] LICHTENSTEIN, ebd., 1900, Nr. 10.

II.

Spezielle Prophylaxe der Infektionskrankheiten.

Von

Prof. Dr. E. Gotschlich,

Sanitätsinspektor in Alexandrien.

I. Pest.

Die Pest nimmt, vom epidemiologischem Standpunkte aus, eine ganz eigenartige, ja geradezu einzige Stellung unter den Infektionskrankheiten ein, indem für ihre Weiterverbreitung zwei (in allen Punkten, angefangen von der Infektionsquelle und der Art der Uebertragung bis zur Eintrittspforte der neuen Infektion) wesentlich voneinander verschiedene Infektionsmodi in Betracht kommen, die — je nach dem Vorwalten des einen oder anderen derselben — auch zwei voneinander völlig verschiedene Typen von Pestepidemieen erzeugen (E. Gotschlich, R. Koch, Gaffky, Pfeiffer, Kolle):

1. die durch die pestinfizierte Ratte vermittelte Epidemie von einfacher Beulenpest;

2. die durch den erkrankten Menschen vermittelte Epidemie von primärer Lungenpest.

Der erstgenannte dieser beiden Typen ist überhaupt in erster Linie eine Rattenepizootie und greift nur mehr gelegentlich auf den Menschen über, weshalb derselbe auch füglich kurz als »Rattenpest« bezeichnet werden mag. Die Infektion von der Ratte auf den Menschen erfolgt entweder durch direkte Berührung des Tieres oder häufiger auf indirektem Wege seitens des Fußbodens (in Wohnungen, Speichern, Magazinen, Schiffen), auf den die pestkranken Ratten ihre infektiösen Exkrete ausgeleert haben; (der von einigen Autoren angeschuldigten Uebertragung der Pest von der Ratte auf den Menschen vermittelst stechender Insekten scheint keine praktische Bedeutung zuzukommen). Die hauptsächlichste Infektionsquelle bei dem durch die Ratten vermittelten Epidemietypus ist also in der Wohnung des Erkrankten (bezw. am Orte seines Aufenthaltes und Berufes) zu sehen. Daher lässt die durch Ratten vermittelte Epidemie meist deutliche Bildung lokaler Infektionsherde erkennen, an denen gehäufte Fälle vorkommen, die aber untereinander gar keine andere Beziehung als eben nur die zur Oertlichkeit zeigen; auch sind die einzelnen Herde, sowie die außerhalb

derselben vorkommenden isolierten Fälle, oft ohne jede erkennbare Beziehung untereinander, da dieselben eben ausschließlich durch die Ratten vermittelt werden.

Der Erkrankte selbst kommt, solange es sich um einfache Beulenpest handelt, als Infektionsquelle so gut wie gar nicht in Betracht (BITTER[2a]); denn in Fällen, die zur Heilung gelangen (etwa 65 %), bleibt der Krankheitsprozess ausschließlich in den befallenen Lymphdrüsen lokalisiert und werden Pestbazillen nach außen nicht abgeschieden; die Möglichkeit einer Ansteckung seitens der (häufig überhaupt nicht ausgebildeten) primären Pestpustel oder seitens eines zu früh eröffneten Bubos (— im vereiterten Bubo sind ja die Pestbazillen fast stets abgestorben —) kommt gegenüber den zahlreichen anderen ungleich wichtigeren Ansteckungsquellen praktisch nicht in Betracht, jedenfalls nicht für die Entstehung von Epidemieen. In tödlich endenden Fällen können allerdings alle Se- und Exkrete, ja zuweilen sogar (infolge multiplen pustulösen Ausschlags) die ganze Körperoberfläche infektiös werden; die Erfahrung lehrt aber, dass auch in diesen Fällen — vorausgesetzt, dass keine Pestpneumonie bestand — direkte Uebertragung der Infektion auf die Umgebung verhältnismäßig recht selten eintritt; wenigstens kann dies Verf. aus seiner eigenen Erfahrung in Alexandrien bestätigen, wo auch in den zahlreichen Fällen, die erst nach ihrem Tode aufgefunden worden waren (und bei denen also während des ganzen Krankheitsverlaufs ungehemmter Kontakt zwischen dem Erkrankten und seiner Umgebung stattgefunden hatte), fast nie eine direkte Uebertragung der Infektion beobachtet wurde und die Wohnung dauernd pestfrei blieb, vorausgesetzt, dass dieselbe ordnungsmäßig desinfiziert worden war.

Ganz anders wird aber das Bild, vom epidemiologischen Standpunkte, wenn zu der ursprünglich einfachen Beulenpest die so überaus gefährliche Komplikation der sekundären Pestpneumonie hinzutritt. Dann wird das Virus in ganz ungeheurer Menge durch das Sputum ausgeschieden und noch dazu in gefährlichster Weise (durch »Tröpfcheninfektion«) verstreut und leicht von den Atmungsorganen der Personen in der nächsten Umgebung aufgenommen; damit beginnt der Mensch seine Rolle als Infektionsträger, und es entsteht der zweite ungleich malignere Typus der Pestepidemieen, der Typus der Lungenpest. Ganz im Gegensatz zu der durch Ratten vermittelten Epidemie wird nun jeder Lungenpestkranke sogleich zu einem Centrum neuer Fälle; und zwar entstehen im Anschluss an einen Lungenpestfall mit Vorliebe*) wieder neue Fälle von Lungenpest, und zwar nunmehr mit primärer Lokalisation des Prozesses in der Lunge, indem das infektiöse Sputum direkt (durch Tröpfcheninfektion) von den Atmungswegen des ersten Erkrankten in die Lungen der umgebenden Personen gelangt. Von da ab verbreitet sich dann die primäre Lungenpest durch direkte Ansteckung rapid weiter, erzeugt zunächst Familienepidemieen und artet dann, falls nicht sogleich nach den ersten Fällen eine energische Bekämpfung der Seuche Platz greift, zur Volksseuche aus (»schwarzer Tod« im Mittelalter — winterliche Pestepidemieen in Bombay in den

*) Selbstverständlich giebt ein Fall von Lungenpest auch zur Entstehung neuer Fälle von einfacher unkomplizierter Beulenpest Veranlassung, indem z. B. das auf den Boden verstreute Sputum in kleinste Hautwunden seitens der Personen der Umgebung aufgenommen wird; doch sind diese Fälle, gegenüber den gleichzeitig auftretenden Lungenpestfällen, als Träger der Epidemie relativ bedeutungslos.

letzten Jahren!). Es giebt nur eine andere Krankheit, mit der sich die primäre Lungenpest an Ansteckungsfähigkeit und Tendenz zur pandemischen Verbreitung vergleichen lässt; das ist die Influenza, die sich übrigens auch in genau der gleichen Weise, durch direkte Uebertragung, bezw. Tröpfcheninfektion verbreitet. Sehr bezeichnend für die Thatsache, dass die primäre Lungenpest sich wie eine Seuche sui generis verbreitet und epidemiologisch mit der einfachen unkomplizierten Beulenpest nichts gemein hat, ist es, dass eine ganze Reihe früherer Beobachter geneigt waren, diese beiden Formen der Pest überhaupt als zwei ihrem Wesen nach verschiedene Krankheiten (indische, Pali- oder Lungenpest einerseits, — orientalische oder Beulenpest andererseits) aufzufassen; vergl. darüber bei A. Hirsch[3] (Abt. I, S. 382).

Sowohl bei der menschlichen Lungenpest als bei der Rattenpest können latente Fälle zur Erhaltung und Weiterverbreitung der Seuche an einem gegebenen Orte beitragen: bei der Lungenpest, insofern neuere Erfahrungen dargethan haben, dass der Rekonvaleszent bezw. der scheinbar völlig Genesene noch wochenlang in ihrem Sputum lebensfähige virulente Pestbazillen beherbergen können und dass sekundäre Lungenpest zuweilen nur geringe klinische Symptome machen und daher gelegentlich übersehen werden kann (E. Gotschlich[1b], Métin[4], Voges[5]); bei der Rattenpest, insofern Verf.[1a] es sehr wahrscheinlich gemacht hat, dass das hartnäckige Haften der Pest an einem Ort und ihr periodisches Rezidivieren (meist zu einer ganz bestimmten Jahreszeit und zusammenfallend mit der Periode der maximalen Vermehrung der Ratten) durch latente Fälle unter den Ratten (wie solche von Kolle & Martini[6] in Laboratoriumsversuchen direkt beobachtet worden sind) bewirkt wird, die das Virus von einem zum folgenden Jahre konservieren.

In der vorstehenden Darstellung ist die Rattenpest an erster Stelle genannt und danach erst die Lungenpest, als eine im Verlaufe der ursprünglich unkomplizierten einfachen Beulenpestepidemie entstandene maligne Komplikation (mit außerordentlicher Ansteckungsfähigkeit) geschildert worden. Dieser Gang der Darstellung entspricht den thatsächlichen Verhältnissen der zeitlichen Entwicklung des einen Typus der Epidemie aus dem anderen. Sowohl in den endemischen Pestherden als auch bei der Einschleppung der Pest in neue bisher verschonte Gebiete ist die Rattenpest immer der primäre Typus. Für endemische Gebiete ist dies speziell seitens R. Koch und der Deutschen Pestkommission in Bombay[7] an dem Beispiel der Pest (dort »Mahamari« genannt) in den Bergländern des Himalaya erwiesen; und was die Einschleppung der Pest in neue Gebiete betrifft, so hat sich fast ausnahmslos eine primäre Infektion der Ratten (insbesondere Einschleppung durch infizierte Schiffsratten) nachweisen lassen. Auch nach erfolgter Einschleppung bezw. Neuausbruch im endemischen Gebiete bleibt es oft nur bei diesem benigneren Typus der Epidemie; und wo die malignere Lungenpest auftritt, da hat eine aufmerksame Untersuchung ausnahmslos vorhergegangene Rattenpest bezw. Fälle von einfacher unkomplizierter Bubonenpest beim Menschen erkennen lassen.

Nach diesen Erwägungen über Entstehung und Ausbreitung der Pestepidemieen lassen sich die Aufgaben der Pestbekämpfung in folgenden Punkten zusammenfassen. Zunächst ist selbstverständlich die Einschleppung des Pestkeims in bisher pestfreie Gebiete mit allen Mitteln zu verhindern. Bezüglich der dazu erforderlichen Maßnahmen (Quarantänen, Ueberwachung des Reiseverkehrs, rechtzeitige Erkennung

der ersten Fälle im Inland, Maßnahmen gegen Schiffsratten u. s. w.) sei auf die betreffenden Kapitel des Abschnittes »Allgemeine Prophylaxe« verwiesen, wo die Abwehr exotischer Seuchen im Zusammenhang besprochen ist.

Nach erfolgter Einschleppung, d. h. nachdem die ersten Pestfälle im Inland festgestellt sind, oder in einem Lande, in dem die Seuche endemisch herrscht, hat die Prophylaxe eine zweifache Aufgabe; in erster Linie handelt es sich darum, den allezeit drohenden Ausbruch einer Lungenpest-Epidemie zu verhüten; zweitens muss die Bekämpfung der bestehenden Rattenpest und damit die endgiltige Ausrottung der Pest in dem betr. verseuchten Gebiete angestrebt werden.

Die Verhütung eines epidemischen Ausbruchs von Lungenpest (und damit eo ipso die Verhütung einer irgendwie ausgedehnteren Pestepidemie) gelingt in relativ einfacher Weise, wenn man bedenkt, dass für diese gefährlichste Form der Pestepidemieen der Mensch der alleinige Infektionsträger ist und die (wie wir sehen werden, so schwierig zu bekämpfende) Ratte gar nicht in Betracht kommt. Strengste Isolierung jedes einzelnen Erkrankten und Desinfektion seiner Ausscheidungen sowie der mit derselben infizierten Umgebung sind die Mittel, welche zum Ziele führen. Die Isolierung hat sich aber nicht nur auf jeden Fall von Lungenpest, sondern auch auf jeden Fall von einfacher Beulenpest zu erstrecken. Hierin scheint zunächst ein Widerspruch mit unseren oben gegebenen Ausführungen zu liegen; warum die leichten zur Heilung gelangenden Fälle einfacher Beulenpest isolieren — (und das sind über die Hälfte aller Pestfälle) —, wenn dieselben doch nicht infektiös sind? Die Antwort ist die folgende: Wenn auch ein Fall von einfacher Beulenpest im gegebenen Augenblick der Untersuchung nicht infektiös ist, so kann er es doch jederzeit werden, wenn eine sekundäre Pestpneumonie hinzutritt, eine Komplikation, die vielleicht, wenigstens anfangs, ganz unbemerkt bleibt! Mit Rücksicht auf diese jederzeit vorliegende Möglichkeit, dass auch der scheinbar leichteste (und bis dahin an sich gar nicht infektiöse) Fall von einfacher Beulenpest sich plötzlich, durch Hinzutreten einer sekundären Pestpneumonie, in einen äußerst ansteckenden Fall von Lungenpest verwandeln kann, muss es als Prinzip gelten, ausnahmslos jeden Pestfall zu isolieren. Vorbedingung hierzu ist selbstverständlich die rechtzeitige und möglichst vollständige Erkennung aller Pestfälle.

Ueber die hierzu erforderlichen Maßnahmen, soweit sie Seuchen im allgemeinen betreffen (Meldepflicht, Leichenschau, Notwendigkeit bakteriologischer Untersuchungen u. s. w.), ist bereits im allgemeinen Teile der Prophylaxe (S. 25 f.) verhandelt worden, hier sei nur nochmals — mit Rücksicht auf die großen Schwierigkeiten, welche der klinischen Diagnose der Pest so oft erwachsen — auf die dringende Notwendigkeit einer zweckmäßigen Belehrung der Aerzte[8] hingewiesen und insbesondere Vorsicht bei der Beurteilung gruppenweise gehäufter »Pneumonie«- oder »Influenza«-Fälle in Zeiten von Pestgefahr empfohlen; manchmal schon ist es vorgekommen, dass unter einer solchen harmlosen Diagnose die ersten Lungenpestfälle sich verborgen hatten! (Auch Flecktyphus kann, wie Verf. aus eigener Erfahrung versichern kann, ohne bakteriologische Untersuchung leicht mit Lungenpest verwechselt werden!) Die behandelnden Aerzte sind daher anzuweisen, in solchen Fällen, sowie

überhaupt in jedem diagnostisch unklaren Falle schwerer Allgemeininfektion (»Sepsis«, »Typhus«, »Angina Ludovici«, »Diphtherie«), unter allen Umständen schleunigst die bakteriologische Untersuchung nachzusuchen. Ferner sind sofort Nachforschungen nach weiteren Fällen in der näheren und entfernteren Umgebung des Erkrankten anzustellen, insbesondere dann, wenn es sich um einen »ersten Fall« handelt und nicht eine Beziehung zum Auslande (sei es durch Personen oder Effekten) in völlig zweifelloser Weise nachgewiesen werden kann. Handelt es sich um einen Fall von einfacher Beulenpest, so werden diese Nachforschungen nach weiteren menschlichen Fällen in der Umgebung meist erfolglos bleiben, weil eben Rattenpest vorliegt, deren Entstehung ihrerseits oft schon lange zurückliegt und nur schwierig oder oft gar nicht sich ermitteln lässt. Ganz anders, wenn der erst aufgefundene Kranke ein Fall von primärer Lungenpest ist; dann kann man ganz sicher sein, dass ein anderer menschlicher Pestfall in der Umgebung vorhanden sein oder gewesen sein muss, sei es ein Fall von ursprünglicher Drüsenpest mit sekundärer Pestpneumonie, oder ein Rekonvaleszent von Pestpneumonie. Angesichts dieser letzteren Möglichkeit sollte in jedem Falle von Lungenpest bei sämtlichen Personen der unmittelbaren Umgebung eine bakteriologische Untersuchung der Sekrete der oberen Atmungswege erfolgen, um etwaige latente Fälle zu ermitteln (DÖNITZ [23]).

Die Isolierung ist bei Lungenpestkranken besonders strenge zu handhaben; nur sehr selten wird man auf die Unterbringung im Hospital verzichten können; wo dennoch aus äußeren Gründen oder weil der Kranke in extremis sich befindet, der Transport nach dem Isolierspital unmöglich ist, sind die strengsten Maßnahmen in der Wohnung des Erkrankten angebracht. Die ganze Wohnung — (unter Umständen sogar, wenn zu befürchten steht, dass bereits andere Hausbewohner sich der Infektion ausgesetzt haben, das ganze Haus) — ist nach außen polizeilich abzusperren; innerhalb der Wohnung ist, so gut als möglich, eine Isolierung des Erkrankten gegenüber den anderen Bewohnern durchzuführen. Wo irgend angängig, wird aber der Transport nach dem Isolierspital, event. sogar zwangsweise, durchgesetzt werden müssen.

Auch innerhalb des Isolierspitals sind besondere Maßnahmen für die Lungenpestkranken angebracht; dieselben müssen völlig gesondert (auch von den übrigen Pestkranken) gehalten werden; das Bett ist mit einem Moskitonetz zu umgeben, um der Verstreuung keimhaltiger Tröpfchen vorzubeugen; auch können Arzt und Pfleger versuchen, sich gegen Tröpfcheninfektion durch vor Mund und Nase gehaltene, mit Sublimat getränkte Mullbinden zu schützen; jedenfalls müssen sie direktes Anhusten seitens des Patienten vermeiden. Sputum und alle anderen Exkrete, sowie Wäsche sind im Krankenzimmer selbst sorgfältig zu desinfizieren; insbesondere ist Verstreuung des Sputums auf den Fußboden zu vermeiden und der letztere häufig mit Sublimatlösung abzuwaschen. Pfleger und Arzt dürfen das Krankenzimmer nur mit auswechselbarer leinener Ueberkleidung betreten; vor dem Hinausgehen sind die Stiefelsohlen gründlich auf einem mit Sublimat getränkten Lappen zu reinigen, event. auch die obere Seite der Schuhe mit einem ebensolchen Lappen abzuwischen. Der Pfleger ist, angesichts der Möglichkeit direkter Infektion, noch 10 Tage nach Erledigung des Falles in Observation zu halten.

Die von Lungenpest Genesenen sind so lange in strenger Isolierung zu belassen, bis die bakteriologische Untersuchung mindestens einmal (besser wiederholentlich) das Freisein des Sputums von Pestbazillen erwiesen hat.

Bei leichten Fällen einfacher Drüsenpest können die Isolierungsmaßregeln minder strenge sein und kann bei geordneten Verhältnissen event. Isolierung in der eigenen Wohnung erlaubt werden; doch muss man sich die Möglichkeit einer sekundären Pestpneumonie immer vor Augen halten; event. ist bei Auftreten drohender Symptome in dieser Richtung der Transport nach dem Krankenhaus sofort nachzuholen.

Etwa vorhandene Pestpusteln sind mit einem antiseptischen Occlusivverband zu bedecken; auf den Bubo ist eine Sublimatkompresse zu legen, da sich zuweilen an seiner Oberfläche pestbazillenhaltige Blasen bilden können; hat eine Probepunktion oder Excision der erkrankten Drüsen stattgefunden, so ist selbstverständlich jede Verbreitung infektiösen Materials durch die so gesetzte Operationswunde peinlich zu vermeiden. Die vollständige Heilung des vereiterten Bubos (und ebenso die seltener vorkommende Resorption) kann unter Umständen sehr lange Zeit in Anspruch nehmen; doch sind solche Patienten nicht mehr infektiös und können ohne Schaden aus der Isolierung entlassen werden. Im allgemeinen ist bei einem Falle unkomplizierter Drüsenpest die Entlassung des Patienten 7 Tage nach völliger Entfieberung zulässig.

Die Angehörigen jedes Pestkranken sind während der Dauer der Inkubationszeit (7 Tage) unter Beobachtung zu halten; bei Lungenpest wegen der sehr naheliegenden Möglichkeit direkter Ansteckung, bei Drüsenpest wegen der Möglichkeit, dass sie die Ansteckung in der Wohnung selbst auf dieselbe Weise acquiriert haben wie der Patient. In Fällen von Drüsenpest kann die Observation der Angehörigen event. in der (selbstverständlich vorher desinfizierten) eigenen Wohnung erfolgen; besser ist es jedoch, wenn die äußeren Verhältnisse es gestatten, die Wohnung (event. sogar das ganze Haus) zu evakuieren und die Angehörigen in besondere Anstalten (»segregation camps«) zu überführen. Unter allen Umständen ist letztere Maßregel angezeigt bei Fällen von Lungenpest und in sog. »Pesthäusern«, d. h. in Häusern, in denen der Pestkeim mit besonderer Hartnäckigkeit haftet und immer wieder neue Fälle hervorruft (offenbar infolge von Rattenepizootieen). Die Wohnungsdesinfektion ist bei Pest besonders sorgfältig auszuführen, und zwar bei Lungenpest mit Rücksicht auf die stets anzunehmende stattgehabte Verstreuung infektiösen Sputums seitens des Kranken, — bei Drüsenpest, weil hier die Wohnung in den meisten Fällen die Infektionsstätte darstellt, von welcher der Erkrankte seine Ansteckung acquiriert hat.

Im Krankenzimmer selbst sind die Betten und Matratzen im Dampfofen, alles übrige mittelst Formalin zu desinfizieren; falls die Formalindesinfektion nicht anwendbar ist (wie z. B. in den ungenügend oder gar nicht abdichtbaren Wohnräumen im Orient) werden Fußboden und Wände mit Sublimatlösung desinfiziert, verdächtige Kleider und Effekten dem Dampfofen übergeben. Nur in den seltensten Fällen — nämlich nur dann, wenn es sich um eine sehr saubere Wohnung handelt, in der von vornherein der Patient in zweckmäßiger Weise isoliert worden war — wird man sich mit der Desinfektion des Krankenzimmers allein begnügen können; meist wird es nötig sein, die Desinfektion sinngemäß auch auf andere Teile der Wohnung auszudehnen.

Hiermit kommen wir auf den zweiten Teil der praktischen Pestbekämpfung, auf die gegen die Rattenpest und damit auf die allmähliche vollständige Ausrottung der Pest in einem befallenen Gebiete gerichteten Maßnahmen. Wäre der Mensch der alleinige Infektions-

träger der Pest, so müsste es durch systematische Anwendung der im vorhergegangenen geschilderten Maßnahmen, — die sich sämtlich gegen den Erkrankten bezw. gegen seine infektiösen Ausscheidungsprodukte richten — gelingen, der Seuche Herr zu werden. Die Erfahrung hat aber zuerst in Alexandrien i. J. 1899 gezeigt, dass das nicht der Fall ist; zwar kam in der einwandfrei desinfizierten Wohnung fast niemals ein zweiter Fall vor, — aber in der näheren und entfernteren Umgebung fuhr die Seuche fort, Opfer zu fordern. Dies änderte sich erst, als die Desinfektion, die früher wie bei der Bekämpfung anderer Seuchen lediglich auf die Wohnung des Erkrankten beschränkt gewesen war, nunmehr auch auf die gesamte Umgebung, ja auf ganze Stadtviertel und selbst ganze Städte ausgedehnt wurde; durch energische Anwendung dieses von dem gegenwärtigen Generaldirektor des ägyptischen Sanitätswesens Sir Horace Pinching[9] organisierten Systems der »generalisierten Desinfektion« (zum Unterschied von der in der Wohnung jedes einzelnen Erkrankten ausgeführten »Einzeldesinfektion«) gelang es zum ersten Male in Alexandrien (E. Gotschlich[1c]), sowie später ausnahmslos in allen anderen pestinfizierten Orten Aegyptens, die Seuche vollständig niederzuhalten und binnen wenigen Wochen zum Verschwinden zu bringen.

Die Anwendung der generalisierten Desinfektion zur Bekämpfung der Pest basiert auf folgenden Ueberlegungen: Da die Pest in erster Linie eine Rattenkrankheit ist und erst in zweiter Linie auf den Menschen übergeht, so muss in der Regel an einem Ort, an dem menschliche Pestfälle vorkommen — falls es sich nicht um einen ganz vereinzelten notorisch von außen her eingeschleppten Fall handelt! — das Bestehen von Rattenpest in weitem Umfange angenommen werden; um nun erneute Infektionen seitens der durch die erkrankten und verendeten Nager überall in der Umgebung verstreuten Infektionskeime zu verhindern, ist das einzige Mittel, die zielbewusste Vernichtung dieser verstreuten Keime durch generalisierte Desinfektion, wobei gleichzeitig durch gründliche Ausräumung und Reinigung der infizierten Lokalitäten die Ratten aus ihren Schlupfwinkeln verscheucht werden*). Andererseits vermag die generalisierte Desinfektion nicht nur eine bestehende Ratteninfektion in ihren Folgen unschädlich zu machen, sondern auch einer seitens des vom erkrankten Menschen ausgeschiedenen infektiösen Materials (Sputum!) drohenden künftigen Ratteninfektion wirksam vorzubeugen. — Die generalisierte Desinfektion hat sich hiernach nur gegen diejenigen Orte und Gegenstände zu richten, die eines Kontakts mit Ratten oder Pestkranken verdächtig sind, d. h. in erster Linie gegen den Fußboden, sowie gegen Kehricht, Unrat, Mist, Gerümpel u. s. w., endlich gegen Lumpen, schmutzige Wäsche und sonstige der Infektion dringend verdächtige Effekten. Eine vollständige Desinfektion der ganzen Wohnung (Wände, Decke, Kleider, Bettzeug, Möbel u. s. w.) ist also durchaus überflüssig und wäre auch in solchem Umfang praktisch gar nicht durchführbar; darin liegt aber der Unterschied zwischen der generalisierten Desinfektion und der Einzeldesinfektion.

Die Ausführung der »generalisierten Desinfektion« geschieht in folgender Weise. Die pestinfizierte Stadt, bezw. der infizierte Stadtteil oder Distrikt

---

*) Selbstverständlich ist auch an Orten, an denen nur Ratteninfektion, nicht aber menschliche Pestfälle sich ereignet haben (wie das zuweilen wirklich vorkommt), eine sorgfältige und möglichst ausgedehnte prophylaktische Desinfektion zu veranstalten.

wird in eine Anzahl einzelner kleiner Bezirke zerlegt, in deren jedem systematisch Haus für Haus, inclusive Magazine, Vorratsräume, Verkaufsläden, gereinigt und desinfiziert werden. Die Arbeit wird an möglichst vielen Punkten gleichzeitig von besonderen Mannschaften, die aus je einem Aufseher und etwa zehn Mann bestehen, aufgenommen; je eine gewisse Anzahl solcher Desinfektionsmannschaften sind unter der Kontrolle eines Arztes zusammengefasst, der beständig die Runde macht, um die nötigen Instruktionen zu erteilen, was in jeder Wohnung zu desinfizieren ist, und um die Ausführung der Arbeit zu überwachen. In jeder Wohnung beginnt die Arbeit mit einer gründlichen Reinigung, wobei aller Unrat, Lumpen, eventuell aufgefundene tote Ratten u. s. w. in Säcke verpackt werden, um am Abend nach beendigter Arbeit an einem besonderen Orte vor der Stadt verbrannt zu werden; dann werden sämtliche Fußböden, Treppen, Flure u. s. w. mit 1promill. Sublimatlösung desinfiziert, eventuell werden schadhafte Dielen, unter denen sich, besonders in Parterrewohnungen, oft große Massen von Unrat und Ratten finden, aufgerissen und der darunter befindliche Raum gleichfalls gesäubert und mit Sublimat desinfiziert. Stallböden, Mist- und Kehrichtansammlungen werden mit roher Karbolschwefelsäure reichlich durchtränkt. Wohnungen, in denen der Fußboden aus Erde oder Lehm besteht, wie in den Hütten von Eingeborenen, können auch mit 20proz. Kalkmilch desinfiziert werden. Alle Löcher und Spalten, durch welche Ratten hindurchpassieren könnten, werden durch Eingießen von Sublimat desinfiziert und dann mittelst Zement möglichst abgedichtet. — Beim ersten Anblick eines dichtbevölkerten schmutzigen Stadtviertels erscheint eine solche Reinigung und Desinfektion ein fast hoffnungsloses Unternehmen; bei systematischer energischer Inangriffnahme und gehöriger Aufsicht jedoch überzeugt man sich bald von der praktischen Ausführbarkeit; auch ist der Widerstand der Bevölkerung, bei Takt in der Ausführung und Vermeidung unnötiger Härten sehr gering, da sich die Leute überzeugen, dass ihr Besitz nicht beschädigt wird und die Wohnung nach erfolgter Reinigung und Desinfektion viel besser aussieht als vorher; (für etwaige Beschädigungen wird selbstverständlich voller Ersatz geleistet).

Der Erfolg der generalisierten Desinfektion ist ein ganz überraschender; beobachtet man die örtliche Verteilung der Pestfälle in einer infizierten Stadt zu verschiedenen Zeiten, am Anfang und nachdem die generalisierte Desinfektion mehr oder weniger weit fortgeschritten ist, so zeigt sich stets, dass die Seuche in den desinfizierten Bezirken wie abgeschnitten endet (vergl. bei E. Gotschlich [1c]), während in den noch nicht desinfizierten Stadtteilen neue Fälle vorkommen. Der Erfolg ist ein um so vollkommener und dauernder, je vollständiger man bei der Vornahme der Desinfektion gleichzeitig gegen die Schlupfwinkel der Ratten vorgehen konnte; thatsächlich ist in dieser Weise die Pest in einigen Städten im Inneren Aegyptens (trotzdem daselbst beträchtliche Epidemieen, zum Teil sogar mit vielen Fällen von Lungenpest geherrscht hatten) binnen wenigen Wochen vollständig ausgerottet worden und hat sich auch in den nächstfolgenden Jahren daselbst nicht wieder gezeigt. Anders in Orten, wo die Ratten zahllose unzugängliche Schlupfwinkel finden, wie z. B. in Alexandrien am Hafen, in den alten Kanälen u. s. w.; auch hier gelingt es zwar regelmäßig, die Pest vollständig niederzuhalten und den betreffenden Ausbruch zum Verschwinden zu bringen; aber die Infektion hat eine ausgeprägte Tendenz im nächsten Jahre zu rezidivieren. Mit anderen Worten, es gelingt zwar, die beim ersten epidemischen Ausbruch der Pest weithin verstreuten Keime zu vernichten und die

Ratten (soweit sie nicht an der Pest zu Grunde gegangen sind) von den menschlichen Wohnungen fernzuhalten, — aber einige chronisch erkrankte Ratten haben in ihrem Körper die Pestkeime in latentem Zustand bis zum nächsten Jahre konserviert und dann, nach Entstehung einer neuen hochempfänglichen Generation von Ratten bricht innerhalb dieser aufs neue die Seuche aus. Mit einer solchen Möglichkeit ist selbstverständlich immer und überall zu rechnen; aber sie ist um so größer, je mehr Ratten vorhanden und je unzugänglicher ihre Schlupfwinkel sind. Es wäre daher sehr wünschenswert, wenn uns außer der generalisierten Desinfektion noch direkte Mittel zur Bekämpfung der Ratten zu Gebote ständen.

Leider giebt es bis jetzt noch kein einigermaßen wirksames Mittel zur Vernichtung der Ratten, welches zur allgemeinen Verwendung geeignet wäre; Verfasser kann aus seiner eigenen Erfahrung, nach Versuchen mit Fallen, Rattengift (Phosphorlatwerge, vergl. auch bei NEHRING[10]) und Fangprämien über keine sonderlichen Resultate berichten; ebenso kommt LORIGA[11] bei einer zusammenfassenden Uebersicht der zur Rattenvertilgung vorgeschlagenen Mittel zu einem solchen negativen Urteil; auch die in Südafrika versuchte Vertilgung der Ratten mittelst Frettchen hat sich nicht bewährt, da diese Tiere selbst der Pestinfektion unterliegen (BLACKMORE[12]). Am meisten würde sich die künstliche Erzeugung einer für den Menschen ungefährlichen Epizootie unter den Ratten empfehlen, ähnlich wie dies Mäusen gegenüber mit dem LÖFFLERschen Mäusetyphusbacillus gelingt; doch haben sich die auf den Bacillus Danysz[13] gesetzten Hoffnungen nicht verwirklicht, indem schon in den Laboratoriumsversuchen neben positiven Erfolgen (BRONSTEIN[14], KISTER & KÖTTGEN[15]) andere Nachprüfungen mit zweifelhaftem oder überwiegend negativem Resultat stehen (KOLLE[6], ABEL[16], KRAUSZ[17]): vollends der praktischen Verwendung steht vor allem die Thatsache entgegen, dass die Virulenz des Bacillus beim natürlichen Infektionsmodus sehr rasch abnimmt und dass daher zur praktischen Anwendung jedenfalls eine sehr häufige Wiederholung des Verfahrens nebst künstlicher Virulenzsteigerung der Kulturen erforderlich wäre; für gewisse spezielle Verhältnisse (einzelne Häuser u. s. w.) vermag dieses Verfahren vielleicht günstige Resultate zu erzielen (VOGES[5]), aber nicht für die allgemeine Anwendung im Großen. Aehnlich scheinen die Verhältnisse auch für die anderen bisher beschriebenen rattenpathogenen Bazillen zu liegen (ISSATSCHENKO[18], GRIMM[19], WIENER[20]). Die allgemeine Rattenvertilgung in einer großen Stadt wird sich, so wie die Verhältnisse heute liegen, nur ganz allmählich durch eine systematische, Jahre hindurch fortgesetzte Arbeit ermöglichen lassen; zu diesem Zwecke ist insbesondere auf eine rationelle Beseitigung der Abfallstoffe und auf zweckmäßige Anlage und Betrieb der Kanäle (insbesondere Umbau oder Auffüllung alter Kanäle und regelmäßige Spülungen des Kanalnetzes, BRIX[21]) zu halten. — Dagegen ist schon jetzt eine wirksame Bekämpfung der Ratten in geschlossenen Räumen und isolierten Anstalten möglich; insbesondere haben die Maßnahmen gegen die Schiffsratten bedeutende praktische Erfolge aufzuweisen (vergl. »Allgemeine Prophylaxe«, S. 20); ferner kann Verfasser aus seiner eigenen Erfahrung in Alexandrien ein Beispiel anführen, in dem es durch energische lokale Maßnahmen gegen die Ratten (systematischer Fang, peinliche Sauberkeit, Zementierung sämtlicher Fußböden und Abdichtung aller Löcher) gelang, die Pest in einer großen Mühle, in der sie 3 Jahre hintereinander jährlich eine kleine Epidemie verursacht hatte, definitiv auszurotten.

Die Wirksamkeit hygienischer Maßnahmen gegen die Pest steht, speziell nach den in Aegypten gemachten Erfahrungen, außer Zweifel; wenn anderwärts, z. B. in Bombay, der Erfolg ausblieb, so liegt die Ursache, wie BITTER[2b] nachgewiesen hat, (abgesehen von lokalen Schwierigkeiten) hauptsächlich daran, dass die Maßnahmen viel zu spät einsetzten und in völlig systemloser, ja oft geradezu widersinniger Weise ausgeführt wurden; auch in Indien haben sich, selbst unter den primitivsten Verhältnissen, überall da unzweifelhafte Erfolge ergeben, wo wie z. B. in den Nordwestprovinzen (vergleiche bei BITTER[2b]) sogleich bei den allerersten Fällen vorgegangen wurde und rationelle Maßnahmen von vornherein in vollem Umfange und unter sachgemäßer Leitung einsetzten.

Die individuelle Prophylaxe gegenüber der Pest ist relativ sehr leicht; schon die Befolgung der elementaren Regeln der Reinlichkeit am eigenen Körper und im Haushalt schützen mit großer Sicherheit gegen die Infektion, wie aus der Thatsache hervorgeht, dass von der Pest fast ausschließlich Leute aus den niedersten Bevölkerungsschichten befallen werden und dass Personen, welche eine gewisse hygienische Sorgfalt beobachten, selbst inmitten stark verseuchter Gebiete fast gar nicht gefährdet sind.

Besondere Sorgfalt ist der Reinlichkeit des Fußbodens zuzuwenden; Gehen mit bloßen Füßen oder in schlechtem zerrissenem Schuhwerk ist, auch in der eigenen Wohnung, streng zu vermeiden; Hautverletzungen sind sorgfältig zu vermeiden und etwa entstandene antiseptisch zu behandeln; Hände und Füße sind häufig zu waschen. In Pestzeiten thut man gut, beim Heimkehren von der Arbeit, vor Betreten der eigenen Wohnung, die Stiefelsohlen (an denen möglicherweise Pestkeime haften können) auf einem mit Lysollösung oder dergleichen getränkten Lappen sorgfältig abzureiben. Das Publikum ist in diesem Sinne zu belehren und namentlich auf die Gefahr von Rattensterblichkeit aufmerksam zu machen; wo eine solche beobachtet wird, ist sofort der Behörde Mitteilung zu machen, und namentlich ist nie eine tote Ratte mit den Händen zu berühren (sondern mit einer Zange oder mittelst eines mit Lysol oder dergleichen getränkten Lappens). — Die HAFFKINEsche Schutzimpfung mag für besonders exponierte Personen (Laboratoriumsdiener, Krankenwärter, Aerzte), sowie auch sonst fakultativ angewendet werden; zur Bekämpfung der Seuche im Großen, oder gar zu einer obligatorischen Anwendung (etwa analog der Schutzpockenimpfung) ist sie durchaus ungeeignet (BITTER[2b]); vergl. auch im Abschnitt »Allg. Prophylaxe« S. 39f. und Bd. IV dieses Handbuchs. — Für Personen, die zeitweise in besonders hohem Grade exponiert sind (wie z. B. Pfleger von Pestpneumonikern), oder auch wenn befürchtet werden muss, dass Aufnahme infektiösen Materials bereits erfolgt ist (z. B. für den Arzt, der sich bei einer Autopsie verletzt hat), mag prophylaktische Anwendung des Pariser Pestserums (YERSIN) in möglichst großer Dosis versucht werden.

Litteratur.

[1a] E. GOTSCHLICH, Z. f. Hyg., Bd. 45, 1903. — [1b] Ders., ebd., Bd. 32, Nr. 3, 1900. — [1c] Ders., ebd., Bd. 35, 195, 1901. — [2a] H. BITTER, in »Report of the Comm. sent by the Egyptian Government at Bombay to study plagues«. Cairo, National Printing Office, 1897. — [2b] Ders., Z. f. Hyg., Bd. 30, S. 448, 1899. — [3] A. HIRSCH, Handb. d. histor.-geogr. Path., 2. Aufl., Abt. I, S. 382, 1881. — [4] MÉTIN, Ann. Inst. Pasteur, 1900, Nr. 9. — [5] VOGES, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 301, 1902. — [6] KOLLE & MARTINI, Dtsche. med. Wochenschr., 1902, Nr. 1—4. — [7] Arb. d. Kaiserl. Ges.-Amts, Bd. 16, 1899. — [8] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1899, Nr. 49 (Beil.); ebd., 1902, Nr. 38

(Beil.). — [9] Pinching, Report on Plague in Egypt., Cairo, National Printing Office, 1900. — [10] Nehring, Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 25. — [11] Loriga, Rev. d'hyg. t. 21, 719, 1899. — [12] Blackmore, Lancet 1902, Oct. 11th. — [13] Danysz, Revue d'hyg., 1900, Nr. 4; Ann. Inst. Pasteur, 1900, Nr. 4. — [14] Bronstein, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 34. — [15] Kister & Köttgen, ebd., 1901, Nr. 18. — [16] Abel, ebd., 1901, Nr. 99. — [17] Krausz, ebd., 1901, Nr. 22. — [18] Issatschenko, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. (Orig.), Bd. 31, S. 26. — [19] M. Grimm, ebd., S. 286. — [20] E. Wiener, ebd., Bd. 32, S. 23 ff. — [21] Brix, Gesundheit, 1899, Nr. 20. — [22] W. Dönitz, Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 27.

Vgl. auch: Zusammenfassende Darstellungen bei:

Gaffky, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., Bd. 33, Nr. 1, 1901.

Kolle, »Die Pest« in v. Leyden & Klemperer, »Deutsche Klinik«, Bd. 2, S. 106 ff., 1901.

Musehold, »Die Pest und ihre Bekämpfung« in »Bibliothek v. Coler«, Bd. 8, Berlin, Hirschwald, 1901 (daselbst sind die amtl. Bestimmungen abgedruckt).

Ferner betr. der Verhältnisse in Indien:

Report of the Indian Plague Commission, London 1901, Bd. 5.

Pfeiffer, R., Hyg. Rundschau, 1899, S. 1013.

Schottelius, Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 3/5.

Betr. Hongkong: Wilm, Hyg. Rundschau, 1897, S. 295 ff.

Betr. Annam: Yersin, Ann. Pasteur, 1899, 251.

Betr. Kisiba (Deutsch-Ostafrika): Zupitza, Zeitschrift für Hygiene, Bd. 32, 268, 1899.

Betr. Oporto: Calmette & Salimbeni, 1899, Nr. 12. — Frosch & Kossel, Arb. d. Kaiserl. Ges.-Amts, Bd. 17, 1900.

Betr. Kolobowka (Russland): Tchistowitch, Ann. Past., 1900, Nr. 3. — Arustamoff, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 47 u. 48.

Infektionskrankheiten, die durch die Ausscheidungen der Respirationswege (Sputum) verbreitet werden.

II. Tuberkulose.

Die Tuberkulose kann sich in den verschiedensten Geweben und Organen des menschlichen Körpers ansiedeln; doch treten alle anderen Lokalisationen des tuberkulösen Prozesses, sowohl an Häufigkeit als auch ganz besonders an Ansteckungsfähigkeit, ganz und gar zurück gegenüber der überragenden Bedeutung der Lungentuberkulose (Phthise), welche unstreitig die verheerendste Volksseuche der heutigen Zeit genannt werden kann. Dementsprechend ist das tuberkulöse Sputum die hauptsächlichste, ja praktisch geradezu einzig in Betracht kommende Infektionsquelle, sowohl wegen der Massenhaftigkeit der Ausscheidung, als auch wegen der überaus leichten Aufnahmefähigkeit des auf diesem Wege produzierten infektiösen Materials in die Atmungswege anderer Personen.

Dagegen werden bei vielen Fällen von Tuberkulose der inneren Organe entweder gar keine infektiösen Produkte nach außen abgeschieden (Knochen- und Gelenktuberkulose), oder die Ausscheidung erfolgt in einer Form, welche eine Wiederaufnahme und ein erfolgreiches Haften der Infektion bei anderen Personen nicht leicht und vor allem nicht häufig zustandekommen lässt (Darmentleerungen und Harn bei Darm- bezw. Nierentuberkulose); insbesondere ist eine Uebertragung durch Vererbung (germinative Infektion), wenn überhaupt vorkommend, so doch nur außerordentlich selten. — In neuester Zeit ist, nach

den bedeutsamen Mitteilungen R. KOCHS auf dem Londoner Tuberkulosekongress 1901, die Frage lebhaft erörtert worden, ob die so ungemein häufig vorkommende Tuberkulose der Rinder (Perlsucht) vermittelst der notorisch sehr oft bazillenhaltigen Milch und Butter (seltener Fleisch) der Schlachttiere eine Infektionsquelle der menschlichen Tuberkulose darstelle; wenn auch diese Frage gegenwärtig noch nicht in vollem Umfange gelöst erscheint, so steht doch so viel fest, dass dieser Infektionsmodus — wenn ihm überhaupt praktisch Bedeutung zukommt — doch früher sehr überschätzt wurde und jedenfalls hinter der Uebertragung durch das Sputum des erkrankten Menschen weit zurücksteht. Immerhin wird man bis zur völligen Klarstellung dieser Verhältnisse vorsichtshalber die Maßnahmen gegen eine mögliche Uebertragung durch Milch und Butter beibehalten, und ist daher anhangsweise am Ende dieses Kapitels noch der speziellen Maßnahmen zur Bekämpfung der Rindertuberkulose gedacht.

Für die Uebertragung der Infektion durch tuberkulöses Sputum kommen in Betracht: Kontakte und Luftinfektion. In beiden Beziehungen sei vorerst an die durch zahlreiche Untersuchungen in absolut eindeutiger Weise festgestellte Thatsache erinnert, dass die Tuberkelbazillen nicht etwa in der Natur oder auch nur in der näheren Umgebung des Menschen ubiquitär verbreitet sind, sondern selbst in Phthisikerwohnungen (also gerade da, wo ihr Vorkommen am ehesten zu erwarten wäre!) sich nur da finden, wo der Auswurf des Erkrankten, statt in ordnungsmäßiger Weise aufgefangen und beseitigt zu werden, ohne alle Vorsichtsmaßregeln auf den Boden verstreut wurde (vergl. Bd. I, S. 209 f., Bd. II, S. 142 f.).

Kontakte können entweder direkt von Mund zu Mund, oder durch Vermittelung der Hände erfolgen; in der That sind Tuberkelbazillen an den Händen und im Nagelschmutz sowohl von Phthisikern selbst als bei Personen ihrer unmittelbaren Umgebung (BALDWIN[2], DIEUDONNÉ[3], PREISICH & SCHÜTZ[4]) gefunden worden. Die Infektion von Mund zu Mund wird wohl nur bei sehr innigem Zusammenleben, vor allem in der Familie, beim Zusammenschlafen in demselben Bett, beim Geschlechtsverkehr u. s. w. vorkommen; für die Kontaktinfektion durch Vermittelung infizierter Hände kommen hauptsächlich Kinder in Betracht, indem dieselben ihre Hände jeden Augenblick in den Mund stecken; die Hände können dabei entweder seitens eines Phthisikers direkt (z. B. seitens der erkrankten Mutter, Amme oder Wärterin) infiziert sein, oder häufiger ist die Ansteckung durch den mit Tuberkelbazillen infizierten Fußboden vermittelt, auf dem die Kinder umherkriechen (VOLLAND[5]). Die infolge von Kontaktinfektion in Nase, Mund (oder in Hautwunden) aufgenommenen Tuberkelbazillen werden meist auf dem Lymphwege in die Lymphdrüsen verschleppt, wo sie entweder lokale Affektionen auslösen (daher die Häufigkeit der »Skrofulose« bei Kindern!) oder daselbst lange Zeit latent verharren, um gelegentlich in andere Organe verschleppt zu werden und daselbst ihre krankheitsmachenden Wirkungen zu entfalten. Andererseits ist aber nach den Versuchen von NENNINGER[6] auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass die durch Kontakte in den Mund gelangten Tuberkelbazillen vermittelst des gewöhnlichen Inspirationsluftstromes in die tieferen Luftwege und Lungen verschleppt werden und daselbst zur Lungentuberkulose führen.

Viel bedeutsamer für die Entstehung der Phthise ist jedoch die Luftinfektion in geschlossenen von Phthisikern bewohnten Räumen. (Im Freien ist Infektion nicht zu fürchten, einmal schon

wegen der ungeheuren Verdünnung, welche das verstäubte infektiöse Material sogleich erfahren würde, zweitens weil die Tuberkelbazillen im Freien besonders unter der Einwirkung des Lichtes rasch absterben; thatsächlich sind im Straßenstaube nur höchst selten lebensfähige Tuberkelbazillen gefunden worden, vergl. Bd. I, S. 215). Die Luftinfektion kann sowohl durch verstäubte trockene Sputumteilchen, als durch verspritzte feuchte infektiöse Tröpfchen erfolgen; über die Bedingungen der Bildung beider Arten infektiöser Partikel vergl. Bd. I, S. 166 ff. Um sich eine richtige Vorstellung von der praktischen Bedeutung jedes dieser beiden thatsächlich existierenden Infektionsmodi zu bilden, erscheint es zweckmäßig, die Infektionschancen gesondert zu betrachten; erstens seitens des Erkrankten selbst, bezw. in seiner unmittelbaren Nähe und Gegenwart — zweitens seitens der äußeren Umgebung des Phthisikers (Wohnung, Arbeitsstätte, Kleidung, Gebrauchsgegenstände u. s. w.) und zwar auch in Abwesenheit des Erkrankten.

Was zunächst die Produktion tuberkelbazillenhaltiger Tröpfchen anlangt, so ist durch die Versuche FLÜGGES[7] und seines Schülers HEYMANN[11] festgestellt, dass dieselbe bei etwa 40 % aller Phthisiker (und zuweilen ganz massenhaft) erfolgt, demnach wahrscheinlich den gefährlichsten Infektionsmodus darstellt, jedoch an die unmittelbare Nähe des Erkrankten, sowohl in räumlicher als zeitlicher Beziehung, gebunden ist; schon in 1 m Entfernung vor dem hustenden Patienten sind infektiöse Tröpfchen nur noch selten, hinter demselben gar nur ganz ausnahmsweise vorhanden; auch senken sich die tuberkelbazillenhaltigen Tröpfchen sehr rasch zu Boden; jedenfalls beträgt ihre Schwebedauer nie über 30 Minuten. Tröpfcheninfektion ist also nur in der unmittelbaren Nähe des Phthisikers und nur, während derselbe hustet, zu fürchten; dieser Infektionsmodus trägt also ganz den Charakter einer direkten Uebertragung von Mensch zu Mensch und kann seitens der Wohnung des Erkrankten, bei Abwesenheit des letzteren, nicht zustande kommen. — Ganz anders verhält es sich mit der Uebertragung durch trockene Sputumstäubchen; dieselben können sich zwar, einmal gebildet, lange Zeit (sicher mehrere Wochen lang) infektiös erhalten und sind daher geeignet, die Ansteckung (z. B. seitens einer von einem Phthisiker innegehabten und längst verlassenen Wohnung) auch in Abwesenheit des Erkrankten zu unterhalten; aber glücklicherweise bilden sich solche trockene flugfähige Stäubchen aus tuberkulosem Sputum, wegen der klebrigen und hygroskopischen Beschaffenheit desselben, offenbar nur relativ selten; Beweis hierfür ist schon die Thatsache, dass bis zu den erst in den letzten Jahren gelungenen Uebertragungsversuchen CORNETS[8] und STICKERS[9] selbst die Laboratoriumsinfektion von Meerschweinchen durch Inhalation nie mit trockenem Material gelungen war; hauptsächlich aber ist hier der neuesten Versuche FLÜGGES und seiner Schüler zu gedenken, aus denen sich ergiebt, dass flugfähiger tuberkelbazillenhaltiger Staub selbst in Phthisikerwohnungen und stark frequentierten Räumen (Wartesäle, Fabriken, Bureaus, Tramwagen u. s. w.) sehr selten ist; zahlreiche Proben lose aufliegenden Staubes, die in Kopfhöhe des betreffenden Raumes gesammelt waren, erwiesen sich durchweg tuberkelbazillenfrei (F. GOTSCHLICH[12a]), und selbst in Phthisikerkrankensälen ließen sie sich in dem solchergestalt entnommenen (und allein für das Vorhandensein von Luftinfektion beweisenden) Proben nur dreimal unter 60 Proben, d. h. in nur 5 % der Fälle nachweisen. Hiernach ist die Möglichkeit einer Infektion durch trockene Stäubchen (d. h. in Abwesenheit des Erkrankten!) nur dann zu fürchten, wenn infolge stattgefundener gewalt-

samer Staubentwicklung grob sinnlich wahrnehmbarer Staub sich bis zur Kopfhöhe in dem betreffenden Raume erhebt (FLÜGGE[7b]). Gegenüber der in nahezu der Hälfte aller Erkrankungsfälle vorkommenden Ausstreuung infektiöser Tröpfchen tritt also die Produktion staubförmigen ansteckenden Materials sehr zurück. Insbesondere ist die Gefahr der Verstäubung infektiösen Materials seitens des mit tuberkulösem Auswurf beschmutzten Taschentuchs (BENINDE[10]) sehr viel geringer, als man sie früher auf Grund rein theoretischer Erwägungen konstruiert hatte; und gar die so schwarz ausgemalte Gefahr der Verstäubung von Spucknäpfen mit trockener Füllung aus existiert in der Praxis so gut wie gar nicht (STEINITZ[12]).

Als Resumé der Ansteckungsverhältnisse bei Phthise und zugleich als Basis der Prophylaxe ergeben sich also folgende zwei Sätze:

Der Erkrankte selbst ist in seiner unmittelbaren Nähe sowohl durch Verstreuung tuberkelbazillenhaltiger Tröpfchen, als auch durch Kontakte infektiös; die Ansteckungsgefahr ist um so größer, je dauernder und intimer der Verkehr mit dem Kranken ist, ganz besonders in engen überfüllten Wohnungen.

Die Wohnung (bezw. Arbeitsstätte) des Erkrankten bietet — unabhängig von letzterem und in Abwesenheit desselben — für den Erwachsenen nur dann eine Infektionsgefahr, wenn starke grobsinnlich wahrnehmbare Staubaufwirbelung besteht; außerdem stellt der Fußboden einer Wohnung, in der mit dem Sputum unreinlich umgegangen wird, eine erhebliche Infektionsgefahr für Kinder dar.

Hiernach hat sich die Prophylaxe in erster Linie gegen den Erkrankten selbst zu richten; demnächst kommen in der äußeren Umgebung des Menschen Maßnahmen gegen Verstäubung und zur Unschädlichmachung des Auswurfs in Betracht. — Ueber die allgemeinen Prinzipien einer rationellen Prophylaxe der Phthise vergl. insbesondere bei R. KOCH[1], C. FLÜGGE[7], CORNET[13], PETRUSCHKY[14a], LIEBE[15] und den Bericht über den Berliner »Kongress zur Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit« 1899[16].

Die erste Vorbedingung zum Gelingen der Schwindsuchtbekämpfung, nämlich die möglichst vollständige und rechtzeitige Erkennung aller Erkrankungsfälle, ist hier noch schwieriger als bei den meisten anderen Infektionskrankheiten zu erfüllen, indem die Phthise oft in ganz unmerklicher Weise beginnt. Und doch läge eine möglichst frühzeitige Erkenntnis der Krankheit vor allem auch im Interesse des Erkrankten selbst, da die Aussicht auf Heilung eine um so größere ist, je weniger der Krankheitsprozess fortgeschritten war, d. h. je früher er erkannt wurde. Hier fällt dem behandelnden Arzte, bezw. dem Hausarzte, als dem hygienischen Berater der Familie, die wichtigste Aufgabe zu; eventuell ist behufs möglichst frühzeitiger Diagnosestellung die, wenn sachgemäß angewandt, durchaus unschädliche Tuberkulinprobe heranzuziehen (DÖNITZ[17]), und dies mit um so größerer Berechtigung, als nach den günstigen Erfahrungen PETRUSCHKYS[14a] alle diejenigen Frühformen der Tuberkulose, die nur mittelst der Tuberkulinprobe diagnostizierbar sind, auch durch dieses Mittel (eventuell nach vorgängiger Heilstättenbehandlung) geheilt werden können. Verheimlichung der Diagnose dem Patienten resp. seinen Angehörigen gegenüber ist durchaus ungerechtfertigt (FRIEDBERG[18], GRANCHER[19]). Amtlicherseits kann eine möglichst frühzeitige richtige Diagnosestellung durch

die Thätigkeit bakteriologischer Untersuchungsanstalten gefördert werden, in denen Sputumproben auf Ansuchen gratis untersucht werden und in denen bei positivem Befund, gleichzeitig mit der Antwort, auch eine volkstümliche Belehrung über die Ansteckungsgefahren und ihre Verhütung beigegeben wird; vergl. die musterhafte Organisation der Tuberkulosebekämpfung in New-York (KOLLE[20], BIGGS & HUDDLESTON[21]).

Demnächst ist die Einführung der Anzeigepflicht für Tuberkulose anzustreben, und zwar genau in demselben Umfange, in dem auch die Durchführung praktischer Maßnahmen (insbesondere Wohnungsdesinfektion und eine mehr oder minder weitgehende Isolierung des Patienten) auf amtlichem Wege möglich ist. Selbstverständlich wäre es unthunlich und auch durchaus unnötig, solche gesetzliche Bestimmungen unterschiedlos auf alle Tuberkulösen auszudehnen, da die zahlreichen Fälle »geschlossener Tuberkulose« (d. h. solche ohne infektiöse Ausscheidungsprodukte) für die Verbreitung der Seuche gar nicht in Betracht kommen. Das mindeste aber, was man berechtigt wäre, allgemein zu verlangen, ist die Anzeigepflicht und obligatorische Wohnungsdesinfektion für alle Todesfälle an Tuberkulose, aber auch dieses Mindestmaß hygienischer Anforderungen ist bisher nur in relativ seltenen Fällen erfüllt (vergl. Erfurter Polizeiverordnung 1897[22], Badischer Ministerialerlass 1899[23]). Sehr wünschenswert ist es ferner, Anzeigepflicht und Wohnungsdesinfektion auch auf alle Fälle auszudehnen, in denen ein infektiöser Phthisiker seine Wohnung wechselt, sowie auf alle Erkrankungsfälle in öffentlichen (bezw. dem allgemeinen Verkehr offenstehenden) Anstalten (Krankenhäuser, Erziehungsanstalten, Gasthäuser, Asyle); vergl. die Bestimmungen in New-York[20, 21], sowie die Trierer Polizeiverordnung[25], sowie den Sächs. Ministerialerlass 1900[24], welche letztere beiden mit Recht unter gewissen Umständen, nämlich wenn die Umstände eine gemeingefährliche Verbreitung der Infektion befürchten lassen, auch die Anmeldung der in ihrer eigenen Wohnung verpflegten Erkrankungsfälle ausdehnt.

Insbesondere sollte in Kurorten allgemein eine strenge Durchführung dieser Bestimmungen stattfinden; vergl. die schweizerischen Bestimmungen[26] betr. Davos und Arosa. Die Wohnungsdesinfektion in jedem Falle von Wohnungswechsel kann, besonders in größeren Städten, in Anbetracht des Umstandes, dass auf bestimmte Termine ganz massenhafte Umzüge erfolgen, auf gewisse Schwierigkeiten stoßen (C. FRÄNKEL[27]); indessen könnte man in solchen Fällen die Wohnungsdesinfektion vielleicht sehr vereinfachen und z. B. statt des zeitraubenden Formalinverfahrens sich lediglich auf eine Abwaschung des Fußbodens mit Sublimat beschränken; in jedem Falle sollten Kleider und Betten des Erkrankten im Dampfofen desinfiziert werden. Die Brauchbarkeit der Formalindesinfektion für Phthisikerwohnungen ist durch besondere Versuche von STEINITZ[12] festgestellt; die Einwände SPENGLERS[28] beziehen sich nur auf dicke angetrocknete Sputumkrusten, für die STEINITZ ausdrücklich eine besondere Desinfektion mittelst 2 promill. Sublimatlösung (FLÜGGE[7a]), (nach OTTOLENGHI[29] besser noch mit 5 promill.) angegeben hat. Die Wohnung ist, wie das z. B. in New-York geschieht, bis nach erfolgter Desinfektion mittelst eines Plakates zu bezeichnen, durch welches andere Personen vor Betreten der Räume gewarnt werden. Da wo Bestimmungen über Wohnungsdesinfektion bei Phthise noch nicht bestehen (d. h. gegenwärtig noch fast

überall!), thut jeder einzelne in seinem eigenen Interesse am besten, jedesmal vor Beziehen einer neuen Wohnung dieselbe seitens der öffentlichen Desinfektionsanstalt gründlich desinfizieren zu lassen, oder doch wenigstens für energische Abwaschung sämtlicher Fußböden mit heißer Karbolseifenlösung und für feuchte Beseitigung etwa vorhandenen Staubes zu sorgen.

Geradezu vorbildlich für die amtlichen Bestimmungen gegen Phthise ist das norwegische Gesetz vom Jahre 1900[30], welches die ärztliche Meldepflicht für alle tuberkulösen Erkrankungsfälle, die mit infektiösen Ausscheidungen einhergehen, sowie obligatorische Wohnungsdesinfektion für jeden Todesfall und für jeden Wohnungswechsel des Phthisikers vorsieht. Insbesondere aber ist es in diesem Gesetze zum ersten Male unternommen worden, eine gewisse amtliche Kontrolle über die während der ganzen Erkrankungsdauer in der Wohnung des Erkrankten gegen die Weiterverbreitung der Infektion getroffenen Maßnahmen auszuüben und eventuell bei durchaus unzureichenden häuslichen Verhältnissen eine zweckmäßige Isolierung durch Ueberführung ins Krankenhaus zu bewirken. Letztere Maßregel entspricht der schon von vielen Seiten erhobenen Forderung (Schäfer[31], Squire[32], Petruschky[14b], R. Koch[1], Flügge[7b], Croner[33], Kluge[34]), gerade die unheilbaren, fortgeschrittenen Tuberkulosefälle im Spital, am besten in Spezialkrankenhäusern oder doch Spezialabteilungen unterzubringen, da in solchen der Phthisiker besser aufgehoben sein wird, als in den allgemeinen Krankenhäusern, wo er meist ein durchaus uninteressantes, möglichst rasch abzuschiebendes Objekt darstellt und zudem zu Spitalinfektionen Veranlassung geben kann (Leube[35], Bardet[36], Letulle[37]). Die Heilstätten für Lungenkranke (vergl. weiter unten) kommen für diesen Zweck nicht in Betracht, da ihre Aufgabe auf einem ganz anderen Gebiete, der Behandlung heilbarer Phthisiker, liegt.

Die Spezialkrankenhäuser (Heimstätten) für fortgeschrittene Tuberkulose haben besonders in England weite Verbreitung gefunden und R. Koch[1] ist geneigt, gerade der Wirksamkeit dieser Anstalten, durch welche die gefährlichsten Infektionsträger eliminiert werden, den größten Anteil an dem statistisch festgestellten so erheblichen Rückgang der Tuberkulose in England in den letzten Jahren zuzuschreiben. Die möglichst weite Verbreitung solcher Spezialkrankenhäuser für Tuberkulose ist daher mit allen Mitteln anzustreben; freilich wird es dazu sehr bedeutender Mittel bedürfen; jedoch darf uns das nicht entmutigen; denn wenn gegenwärtig selbst nur ein Teil der gefährlichsten Infektionschancen weggeräumt wird, so muss dies doch notwendig eine Abnahme in der Zahl der neuinfizierten Fälle mit sich bringen und der Erfolg wird, wie bei der Leprabekämpfung in Norwegen, wenn auch langsamer, so doch allmählich sicher eintreten. Auch wird es wahrscheinlich nur in relativ seltenen Fällen notwendig sein, die Ueberführung in das Hospital gegen den Willen des Patienten durchzusetzen; meist werden die Kranken gern ins Hospital gehen, wo sie gratis oder doch gegen sehr mäßige Kosten eine viel bessere Verpflegung haben als zu Hause; unter Umständen freilich, gegenüber unreinlichen und renitenten Personen, die eine gemeingefährliche Infektionsquelle darstellen, ist auch zwangsweise Ueberführung ins Krankenhaus durchaus gerechtfertigt, insbesondere mit Rücksicht auf die der Ansteckung schutzlos preisgegebenen Angehörigen! In gewissen Bevölkerungsgruppen, die unter straffer Kontrolle und Disziplin stehen (Heer, Gefängnisse u. s. w.), lässt sich schon jetzt ohne Schwierigkeit die Krankenhausbehandlung

oder wenigstens eine zweckmäßige Isolierung der Erkrankten durchführen; in Gefängnissen wäre insbesondere auch die Ueberwachung (ev. Ueberweisung an ein Spital) der »bedingt« Entlassenen anzustreben (Büdinger[38]).

Da eine vollständige Isolierung der Tuberkulösen im Krankenhaus entweder unthunlich oder wegen vernünftigen hygienischen Verhaltens des Erkrankten in der eigenen Wohnung (vergl. weiter unten) unnötig ist, ist unter allen Umständen auf Fernhaltung des Phthisikers von besonders exponierten Milieus zu dringen. Zu diesen Maßregeln einer »relativen Isolierung« gehört in erster Linie die Fernhaltung des Phthisikers von gewissen Berufen, in denen er besonders leicht die Infektion auf andere übertragen kann (Nahrungsmittelverkauf, Milchställe, Lehrer, Ammen, Kindermädchen), wie das thatsächlich im norwegischen Gesetz vorgesehen ist. Vor allem aber sind tuberkulöse Personen von der Armee fernzuhalten; durch diese Maßnahmen, insbesondere durch sorgfältige Handhabung der Rekrutierung, ist es gelungen, im Deutschen Heere die Sterblichkeitsziffer an Tuberkulose, von 0,63 ‰ im Jahre 1882/83 auf 0,24 ‰ im Jahre 1897/98 herabzudrücken (Schjerning[39]); mit Rücksicht auf die Gefahr des Eintritts latenter Fälle (Kelsch[40], Granjux[41]) verlangt Klimowitz[42] neuerdings sogar die obligatorische Tuberkulinimpfung aller eintretenden Rekruten und sofortige Entlassung aller positiv Reagierenden. — Endlich ist der Phthisiker auf die Gefahren, welche die Eheschließung sowohl für ihn selbst als für den anderen Teil mit sich bringt, aufmerksam zu machen (Kirchner[43]); der Phthisiker sollte erst 2 Jahre nach klinisch erfolgter Heilung, und vor allem in nicht zu frühem Alter, heiraten! Bei schon bestehender Ehe sind beide Teile über die Gefahren der Ansteckung durch den Auswurf und über die prophylaktischen Maßnahmen eindringlich zu belehren.

Die Maßnahmen in der eigenen Wohnung des Erkrankten müssen in erster Linie eine relative Isolierung und Anerziehung des Patienten zu hygienisch vernünftigem Verhalten, zweitens die Unschädlichmachung des Auswurfs und der damit infizierten Gegenstände, anstreben. Die Erkenntnis dieser relativ einfachen und dabei doch spezifisch (d. h. gegen den Erreger) wirksamen Maßnahmen verdanken wir hauptsächlich den Arbeiten Flügges und seiner Schüler. Der Kranke soll, wenn möglich, sein eigenes Zimmer, jedenfalls unbedingt sein eigenes Bett, Wäsche, Ess-, Trink- und Waschgeschirr haben; beim Husten halte er sich von anderen Personen auf Armlänge entfernt und halte das Taschentuch vor den Mund. Die von B. Fränkel[44] vorgeschlagenen Schutzmasken (aus Mull, Celluloïd), die vom Kranken vor den Mund getragen werden sollen, dürften sich kaum in der Praxis einbürgern; dagegen ist ihr zeitweiliges Tragen für besonders exponierte Personen (Arzt während der Untersuchung des Phthisikers — Wärter beim Reinigen der von Phthisikern benutzten Zimmer, beim Aufschütteln der Betten u. s. w.) empfehlenswert. Sputum entleere der Kranke nie auf den Boden, sondern entweder in einen geeigneten Spucknapf, oder ins Taschentuch; Spuckfläschchen (Dettweiler, Knopf u. a.) kommen für den allgemeinen Gebrauch, insbesondere bei Armen schon wegen der Kosten und wegen der Schwierigkeiten einer regelmäßigen Desinfektion nicht in Betracht; auch muss ja das Taschentuch, so wie so, zum Abwischen der an Lippen und Bart haftenden Sputumreste verwendet werden, und

gerade diese kleinen Sputumreste kommen, weil leicht eintrocknend und verstäubend, für die Gefahr der Ansteckung durch Taschentücher noch am ehesten in Betracht. Schon mehrfach ist im Verlaufe unserer Darstellung erwähnt worden, dass die Gefahr der Verstäubung von Tuberkelbazillen seitens des Taschentuches früher ungemein übertrieben wurde; praktisch ist die Gefahr so gut wie ausgeschlossen (STEINITZ[12]), wenn das Taschentuch nur 12 Stunden lang benutzt und dann auf eine halbe Stunde in Wasser ausgekocht wird. Noch besser sind japanische Papiertaschentücher (zu beziehen von Rex & Co. in Berlin für den Preis von 1 Pfennig per Stück), die nach Gebrauch verbrannt werden. Um Beschmutzung der Tasche selbst durch Tuberkelbazillen zu verhüten, ist dieselbe mit einem abwaschbaren Futterstoff (Gummi, Wachstuch) zu versehen (BALDWIN[2]), oder besser noch, es dient ein kleines besonderes Täschchen aus Wachstuch zur Aufnahme der Taschentücher; dasselbe lässt sich durch Einlegen in Sublimat leicht desinfizieren und kann ganz unbemerkt unter dem Rocke getragen werden.

Ueber die zweckmäßigste Form des Spucknapfes existiert eine ganze Litteratur. Früher legte man, in Ueberschätzung der Gefahr der Verstäubung des Auswurfs hauptsächlich Wert darauf, dass das Sputum nicht auf trockenem Material, sondern in Wasser oder womöglich in einer desinfizierenden Flüssigkeit aufgefangen werde; doch haften dieser Auffangung in Flüssigkeiten bedeutende Uebelstände an.

Zunächst ist eine sichere Desinfektion des Sputums im Spucknapf selbst — (wenn die Masse nicht gleichzeitig energisch verrührt wird, was in der Praxis so gut wie unmöglich ist!) — nur mit Hilfe sehr starker antiseptischer Lösungen möglich, die dem Publikum teils wegen des hohen Preises, teils wegen ihrer Giftigkeit nicht zugänglich gemacht werden können; sicher wirksam sind z. B. Lysol (nach GERLACH[45] in 5 proz. Lösung binnen 3 Stunden, nach SPENGLER[28b] jedoch erst in 10 proz. Lösung binnen 12 Std.), ferner Sublimat (nach STEINITZ[12] in 5 promill. Lösung und 10 facher Menge, im Verhältnis zur Quantität des Auswurfs, binnen 1 $1/2$ Std., — in 2 promill. Lösung sicher erst binnen 5 Std.); (die ungünstigen Erfahrungen, welche SCHILL & FISCHER[48] früher mit dem Sublimat gemacht hatten, lagen daran, dass dasselbe in zu geringem Ueberschuss angewendet wurde). Neuerdings wird Aniodol (RAYBAND[46]) empfohlen, das in 1,7 proz. essigsaurer Lösung sichere Abtötung binnen 10 Std. bewirken soll; andere, sonst als sehr sicher wirkende, bekannte Antiseptica versagen gegenüber den in dicke Schleimmassen eingebetteten T-B des Auswurfs, so z. B. 10 proz. Formalin (4 proz. Formaldehyd) und 1 proz. Jodtrichlorid selbst nach 3 stündiger Einwirkung (STEINITZ[12]; die gegenteiligen günstigen Resultate, die TRAUGOTT[47] mit letzterem Mittel erhalten hatte, kam nur bei energischem Verrühren zustande. Unter solchen Umständen wird man für die allgemeine Praxis auf Desinfektion des Auswurfs im Spucknapf selbst meist verzichten müssen; die einzig sichere Methode, den Spucknapf nebst Inhalt nach Gebrauch zu desinfizieren, besteht im Auskochen — (was am besten in dem von KIRCHNER[49] angegebenen Kochapparat erfolgt) —, kommt aber praktisch nur für Anstalten, nicht für den einzelnen in Betracht. Bleibt also nur die in der Praxis meist geübte Ausleerung des im Spucknapfe enthaltenen Auswurfs in den Abort übrig; abgesehen jedoch davon, dass hierbei ein Verspritzen oder Verschütten des Inhalts sehr leicht zustande kommt und dass vor allem eine Verschmutzung der (meist sehr stiefmütterlich behandelten) Außenseite des Spucknapfes fast unvermeidlich ist, — so bleibt dieses Vorgehen auch deshalb bedenklich, weil T-B in Abwässern, (selbst bei zerstreutem

Tageslicht) nach MUSEHOLD[50] mehrere (4—6) Monate lang lebensfähig sind und z. B. sowohl von diesem Autor als auch von MÖLLER[51] auf Rieselfeldern gefunden wurden, die mit Abwässern aus einer Heilstätte bewässert waren. (Eine sichere Desinfektion der T-B in Abwässern gelingt nach MUSEHOLD[50] durch Chlorkalkzusatz im Verhältnis von 1 : 1000.) — Angesichts dieser Schwierigkeiten ist es zu begrüßen, dass es der Industrie gelungen ist, billige verbrennbare Spucknäpfe aus Papier herzustellen, die nach Benutzung samt Inhalt in jedem gewöhnlichen Ofen verbrannt werden können (SCHRÖTTER[52], v. WEISMAYR[53], MJÖEN[54], STEINITZ[12]); selbstverständlich darf in diesen Papierspucknäpfen keine größere Flüssigkeitsmenge zur Auffangung des Sputums verwendet werden; dieselben werden vielmehr mit trockenem oder angefeuchtetem Material, als Sägespäne, Torfmull, Holzwolle (letztere schon von PRAUSNITZ[55] empfohlen) gefüllt oder enthalten eine besondere anfeuchtbare Einlage (wie z. B. die nach Angaben FLÜGGES[7b] von FINGERHUT & Co. in Breslau für den Preis von $3\frac{1}{2}$ Pfg. pro Stück angefertigten Spucknäpfe). Eine Verstäubung tuberkelbazillenhaltigen Materials ist selbst bei trockener Füllung in der Praxis nicht zu befürchten (auch nicht bei energischem Anstoßen u. s. w.!), da eine gewisse Anfeuchtung des Füllmaterials schon durch das feuchte Sputum selbst bewirkt wird, und da vor allem zur Verstäubung von Sputum eine so weitgehende Austrocknung und so intensive mechanische Bearbeitung des Materials gehört, wie sie unter natürlichen Verhältnissen im Spucknapf nie vorkommen; die unter ganz übertriebenen Bedingungen (Erzeugung starker Luftströme mittelst Blasebalg) erhaltenen gegenteiligen Resultate BECKS[56] beweisen natürlich für die Praxis nichts. — Die Reinigung des von einem Phthisiker bewohnten Zimmers muss stets unter peinlicher Vermeidung jeder Staubentwicklung erfolgen; vergl. weiter unten (Schulen).

Wenn diese Maßnahmen zur möglichsten Unschädlichmachung des Erkrankten selbst und seiner Exkrete in der eigenen Wohnung des Phthisikers wirklich Erfolg haben sollen, so müssen sie in verständnisvoller und sachgemäßer Weise durchgeführt werden. Die sicherste Garantie hierfür bietet eine seitens der Sanitätsbehörde über die Ausführung der vom behandelnden Arzt angeordneten Maßnahmen ausgeübte Kontrolle, wie das in Norwegen stattfindet. Wo eine solche amtliche Kontrolle mangelt, da muss Belehrung des Erkrankten und seiner Umgebung, sowie des großen Publikums durch Wort und Schrift in gemeinverständlicher Weise eintreten; (vergl. z. B. MÖLLER[57], SOMMERFELD[58], STÜVE[59], BIZZORERO[60], BROUARDEL[61], »Tuberkulose-Merkblatt«[62], Oesterreichischer »Aufruf gegen die Tuberkulose«[63]); insbesondere kann hier die Vereinsthätigkeit eine segensreiche Wirksamkeit entfalten und sogar eventuell, durch regelmäßige Besuche der Phthisiker in ihrer Behausung seitens besonderer Agenten, eine gewisse Kontrolle über die Maßnahmen in der Wohnung ausüben. In besonders wirksamer Weise lässt sich die erforderliche Belehrung der Erkrankten gleichzeitig mit ambulanter Behandlung in besonderen Polikliniken für Lungenkranke[64] ausführen, wie solche z. B. jetzt in verschiedenen größeren deutschen Städten errichtet werden; vergl. den Bericht WOLFFS[65] über die Thätigkeit der Berliner Poliklinik für Lungenkranke. — Endlich ist für die Erlernung des richtigen hygienischen Verhaltens seitens der Erkrankten auch der Einfluss der Heilstätten nicht zu unterschätzen; die letzteren können damit zu »Hochschulen der Volkshygiene« (LIEBE[15b]) werden. — An arme Erkrankte sollten Papierspucknäpfe und -taschentücher, sowie Desinfizientien unentgeltlich abgegeben werden.

Die Bestrebungen zur Unschädlichmachung des Auswurfs dürfen sich nicht allein auf die Wohnung des Erkrankten beschränken, sondern müssen sich, im Hinblick auf die Thatsache, dass die Kranken zum größten Teil nicht bettlägerig sind, sondern lange Zeit ihrer gewohnten Beschäftigung nachgehen und demnach den Krankheitskeim in weitem Umfange und oft in völliger Unkenntnis ihrer Erkrankung verstreuen können, auch auf öffentliche Orte und Verkehrsgelegenheiten erstrecken, und überhaupt so viel als möglich auf alle Wohn- und Arbeitsstätten auch der Gesunden ausgedehnt werden. Dies ist um so leichter durchführbar, als es sich um ganz einfache Maßnahmen handelt, die sich in folgenden zwei Punkten zusammenfassen lassen: Sputum darf nie auf den Boden entleert werden; — Staubentwicklung in geschlossenen Räumen ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Das widerwärtige Ausspucken auf den Boden sollte schon den Kindern durch erziehliche Maßregeln im Hause, sowie durch Spuckverbot in der Schule (Mosler[66], Windhäuser[67]) abgewöhnt werden; in geschlossenen Räumen sollte diese Unsitte polizeilich verboten sein; jedenfalls empfiehlt sich die Anbringung zahlreicher Plakate, die ein solches Verbot enthalten, besonders an stark frequentierten Orten. An letzteren sind außerdem Spucknäpfe für den allgemeinen Gebrauch, sowie Automatverkäufer für verbrennbare Taschentücher und Drahtkörbe zur Aufnahme benutzter Exemplare aufzustellen; die Spucknäpfe werden am besten in halber Mannshöhe (auf einem Gestell oder an der Wand) angebracht, um Danebenspucken thunlichst zu verhüten (zweckmäßige Modelle von Predöhl[68] und Suck[69]). Endlich sind Orte, die erfahrungsgemäß häufigen Verunreinigungen durch Sputum ausgesetzt sind (Wartesäle u. s. w.) in regelmäßigen Zwischenräumen und zwar möglichst häufig zu desinfizieren; eine solche »prophylaktische Desinfektion« wie sie z. B. in New-York eingeführt ist, hat sich nur auf den Fußboden und die Wandleisten zu beschränken und erfolgt am besten mit 2 promill. Sublimatlösung. — Nicht ganz so leicht lässt sich überall die Staubentwicklung verhüten, da das trockene Aufkehren der Böden eine zu tief in Haushaltungen eingewurzelte Unsitte ist und manchen dafür vorgeschlagenen Ersatzmitteln (Bennstein[70]) in der That Uebelstände anhaften; so wird z. B. durch das meist empfohlene Kehren nach vorgängiger Wassersprengung Staubentwicklung nicht mit Sicherheit vermieden, auch tritt dabei leicht Verschmieren ein; feuchtes Aufwischen ist nur auf ganz glatten Flächen möglich; über die Brauchbarkeit staubbindender Oele scheinen die Untersuchungen noch nicht völlig abgeschlossen zu sein. Für stärker verschmutzte Böden (Schulzimmer) ist die Aufnahme des Staubes mittelst feuchter Sägespäne oder Torfmulls das beste Verfahren der täglichen Reinigung; für die weniger staubigen Fußböden in der Wohnung bewährt sich vielleicht der von Jäger[110] empfohlene Besen mit einem mittelst Gestell darüber gehängtem nassem Tuch, in dem die aufgewirbelten Staubteile sogleich hängen bleiben. Vor allem ist eine stärkere Verschmutzung durch regelmäßiges gründliches Abscheuern mit heißem Wasser und Seife zu verhüten. Vergl. auch betr. Schulen im »Allg. Teil« S. 63. — Teppiche, Kleider, Betten sollten nie in geschlossenen Räumen, auch nicht in engen Höfen und Treppenhäusern, sondern stets im Freien ausgeklopft werden. — In Eisenbahn- und Tramwagen (Kobert[71], Mosler[66]) sollten alle Plüschüberzüge und rauhen Teppiche beseitigt und durch glatte Decken ersetzt werden; das Ausspucken auf den Boden muss unbedingt untersagt und Auffangevorrichtungen für das Sputum vorhanden sein. Die Wagen, Wartesäle, Abtritte u. s. w. müssen regelmäßig

sorgfältig gereinigt werden, wobei den Schlafwagen, welche den Verkehr mit Kurorten für Lungenkranke vermitteln, besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden ist (vergl. die Bestimmungen[72] im Deutschen Reich betr. der Reinigung der Personenwagen). — In Werkstätten und Fabriken ist für Vorrichtungen gegen Verstäubung (Staubabsaugung) und Reinlichkeit des Fußbodens sowie Vorhandensein von Waschgelegenheiten Sorge zu tragen; besonders exponierte Arbeiter können durch Mullmasken geschützt werden. Viel würde auf diesem Gebiete durch eine Heranziehung der Aerzte zur Fabrikinspektion (Rubner[74]) gewonnen. — Vergl. die schweiz. Anleitung[73] zur Prophylaxe in Arbeitsräumen.

Im Gegensatz zu den bisher geschilderten Maßnahmen, welche alle auf dem einen oder anderen Wege die Unschädlichmachung des von Erkrankten ausgeschiedenen infektiösen Materials anstreben, ist seit einigen Jahren die Bekämpfung der Schwindsucht auch noch auf einem anderen Wege, und zwar mit Erfolg, begonnen worden, indem man den Erreger im Organismus des Erkrankten durch zweckmäßige Behandlung der heilbaren Fälle unschädlich zu machen und zu vernichten sucht. Seit Brehmers großartigen Heilerfolgen hat sich die Ueberzeugung Bahn gebrochen, dass die Phthise heilbar ist und dass diese Heilung durch hygienisch-diätetische Behandlung am besten in geschlossenen Anstalten, den Heilstätten erreicht wird. Auf die therapeutische Seite der Frage einzugehen, ist hier natürlich nicht der Ort; aber die Heilstättenbewegung hat ihren berechtigten Platz auch innerhalb der Prophylaxe der Phthise, insofern als jeder geheilte Fall eine Anzahl von Infektionsquellen weniger bedeutet und damit, wenn auch nur langsam und allmählich, eine fortschreitende Abnahme der Erkrankungsfrequenz erreicht werden muss; ferner sei noch, wie schon oben erwähnt, auf die Bedeutung der Heilstätten für die Erziehung der Kranken zu hygienischem Verhalten und für die Isolierung eines Teiles der Erkrankten (freilich keineswegs der gefährlichsten!) hingewiesen. Die Heilstättenbewegung hat in den letzten Jahren, besonders in Deutschland, einen ganz gewaltigen Umfang angenommen und eine Anzahl periodischer Veröffentlichungen und Zeitschriften dienen fast ausschließlich ihrem Zweck; so z. B. die Veröffentlichungen des »Deutschen Central-Comités für Lungen-Heilstätten im Deutschen Reiche«, die »Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen«, »Das rothe Kreuz«, die »Revue de la tuberculose«, »L'œuvre antituberculeuse« u. a. m. Betr. Uebersichten über den Stand der Bewegung im In- und Ausland vergl. bei Liebe[75], Hueppe[76], Hobe[77], v. Leyden[78], Pannwitz[79] und die Verhandlungen des »Kongresses zur Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit«[16], Berlin 1899.

Die planmäßige Schwindsuchtsbekämpfung mittelst Heilstätten ist in Deutschland in großem Maßstabe auf Grund der Arbeiter-Invaliditäts-Versicherung durchführbar (Meyer[80], Pielicke[81], Liebrecht[82], Gebhard[83], Bielefeldt[84]); es liegt im eigensten Interesse dieser kapitalkräftigen Anstalten, eine vorzeitige Erwerbsunfähigkeit ihrer Versicherten, wie sie so oft durch Tuberkulose herbeigeführt wird, durch rechtzeitige Einleitung der Behandlung in der Heilstätte hintanzuhalten; andererseits werden durch dieses Eintreten der Invaliditäts-Versicherungsanstalten die Krankenkassen erleichtert und können dann ihre Mittel in zweckmäßiger Weise anderen Aufgaben widmen, die mit der Heilstättenbehandlung indirekt zusammenhängen. Hierher gehört

in erster Linie die Versorgung der zeitweise ihres Ernährers beraubten Familie durch Gewährung des vollen Krankengeldes (FRIEDEBERG[85], HEYDVEILLER[86]), der Nachweis einer zweckmäßigen, dem Gesundheitszustand angepassten Beschäftigung nach der Entlassung (»Denkschrift des Deutschen Central-Comités u. s. w.«[87]) und vor allem die Schaffung (oder wenigstens Beihilfe hierzu) von hygienischen Arbeiterwohnungen; sehr beachtenswert ist der Vorschlag GEBHARDS[83], solche Wohnungen, in denen eine gewisse Isolierung möglich ist, gerade denjenigen Familien zu überweisen, in denen sich ein Phthisiker befindet, — falls der letztere zur Heilstättenbehandlung nicht geeignet ist. Nächst den Invaliditäts-Versicherungsanstalten sind dann auch die Kommunen an der Bekämpfung der Schwindsucht interessiert (v. BORSCHT & BAKE[91]), sei es, dass größere Städte ihre eigenen Heilstätten erbauen (Berlin, München, Cöln), sei es, dass eine Anzahl kleinerer Gemeinden (z. B. der Kreis Saarbrücken, Altona) sich zum Bau einer Heilstätte zusammenschließen. Neben dieser wirtschaftlichen Hilfe bleibt natürlich auch der Vereinsthätigkeit ein weites Arbeitsfeld offen (WEICKER[88], DWORETZKY[89]). Insbesondere betrifft die gegenwärtig bestehende soziale Fürsorge nur die Arbeiter, während für den ärmeren Mittelstand, für dessen Angehörige eine dreimonatliche Anstaltsbehandlung in den meisten Fällen unerschwinglich sein dürfte, keine wirtschaftliche Beihilfe eintritt; vielleicht könnte der Vorschlag NAUMANNS[90], dass die Lebensversicherungsanstalten ihren Angehörigen nach eingetretener tuberkulöser Erkrankung einen im Verhältnis zur Jahresprämie stehenden Beitrag zur Heilstättenbehandlung zu gewähren hätten, neue Wege eröffnen. In Deutschland gewährt das Reichspostamt tuberkulös erkrankten Beamten Beihilfen für Heilstättenbehandlung. — Ich habe geglaubt auch auf diese ja wesentlich auf sozialem Gebiete liegenden Bestrebungen kurz eingehen zu müssen, um nachzuweisen, dass die Heilstättenbewegung nicht eine bloße Utopie ist, sondern sich im Rahmen der gegenwärtigen sozialen Verhältnisse sehr wohl in umfassender Weise durchführen lässt und demnach eine brauchbare Waffe im Kampfe gegen die Tuberkulose darstellt. Ganz im allgemeinen wird der Hygieniker sozialen Bestrebungen zur Bekämpfung der Volksseuchen dann durchaus zustimmen können, wenn sich dieselben direkt gegen den Erkrankten bezw. gegen die Verbreitung der Infektion richten; falls dagegen solche Bestrebungen diesen Zweck nur indirekt, durch Verbesserung der Lebenshaltung der niederen Bevölkerungsschichten zu erreichen suchen, so werden wir mit FLÜGGE[7b] (S. 15 f.) dem entgegen halten müssen, dass auf diesem Wege allein erst nach Jahrzehnten merkliche Erfolge gegen die Volksseuchen zu erreichen sind, während wir dieselben (und gerade auch die Tuberkulose!) schon jetzt durch spezifische, gegen die Natur des Erregers bezw. gegen die der betr. Seuche eigentümliche Art der Verbreitung gerichtete Maßnahmen in unvergleichlich viel wirksamerer Weise bekämpfen können. Gerade das Beispiel der auf die Arbeitergesetzgebung fundierten Heilstättenbewegung beweist, dass auch solche spezifsche Maßnahmen gegen Volksseuchen durch soziale Maßnahmen ins Leben gerufen und unterstützt werden können.

Auf die Resultate der Heilstättenbehandlung bezüglich Heilung oder Erhaltung der Erwerbsfähigkeit einzugehen, ist hier nicht der Ort; sehr viel kommt auf die richtige Auswahl der Fälle an (RUMPF[92], KOBERT[93]); wichtig ist, dass die Heilstättenbehandlung unter Umständen die Basis für das Gelingen einer nachfolgenden Tuberkulinbehandlung schaffen kann (PETRUSCHKY[14a]). Jedenfalls muss man sich vor Ueberschätzung in der Beurteilung der Heilerfolge für die Bekämpfung der Tuberkulose als Volksseuche hüten (R. KOCH[1]); berücksichtigt man, dass von den

20000 Phthisikern, für die gegenwärtig jährlich in den Heilstätten Deutschlands Platz vorhanden ist, 4000, d. h. 20 % geheilt, d. h. tuberkelbazillenfrei werden, so repräsentiert das doch nur einen kleinen Bruchteil der 226000 Phthisiker, die gegenwärtig in Deutschland nach den Ermittlungen des Reichsgesundheitsamtes existieren und einer Hospitalbehandlung bedürfen; hält man dem gegenüber, dass allein durch die gegen die Verbreitung der Ansteckung gerichteten hygienischen Maßnahmen in Preußen die Tuberkulosesterblichkeit von 1889—1897 von 31,4 ‰₀ auf 21,8 ‰₀ gesunken ist, d. h. dass in den genannten 8 Jahren 184000 Personen weniger an der Seuche gestorben sind, — während sowohl vorher in Preußen, als auch in dem genannten Zeitraum in den benachbarten Ländern, wo keine systematische Prophylaxe durchgeführt wurde, keine merkliche Abnahme zu konstatieren war! — (Cornet[13]), so wird man vor einer allzu einseitigen Ueberschätzung der Heilstättenbewegung, wie sie in den letzten Jahren manchmal hervorgetreten ist, bewahrt bleiben! — Insbesondere sei darauf hingewiesen, dass da, wo Heilstätten gegenwärtig noch nicht vorhanden sind und wegen mangelnder Mittel auch vorläufig nicht gegründet werden können, mit weit geringeren Kosten und mit dem gleichen Erfolge, die Heilung der Phthise auch in gewöhnlichen Krankenhäusern bezw. in Spezialabteilungen derselben, durchgeführt werden kann (Sommerfeld[94], Unterberger[95], Schaper[96], Lazarus[97]); behufs Vermeidung der für den Phthisiker so gefährlichen Mischinfektion sollen die mit letzterer behafteten Kranken im Spital von den anderen umkomplizierten Fällen abgesondert gehalten werden (R. Pfeiffer[98]).

Die individuelle Prophylaxe der Phthise muss in erster Linie eine allgemeine Kräftigung des Körpers durch zweckmäßige Wohnung, Ernährung und Abhärtung, sowie Vermeidung von Exzessen (Alkoholismus) erstreben. Die oft sehr irrationellen Wohn- und Ernährungsverhältnisse können zum Teil durch Belehrung verbessert werden (Haushaltungsschulen, Hinweis auf billige Nahrungsmittel, die, wie z. B. die abgerahmte Milch, im Volke noch viel zu wenig Verwendung finden; Verbreitung von Volksküchen, Hinweis auf die Gefahren, die das enge Zusammenschlafen mit sich bringt, während daneben vielleicht das größte Zimmer als sog. »gute Stube« unbenutzt dasteht!). Zum größten Teil sind leider diese ungünstigen Lebensverhältnisse der niederen Bevölkerungsschichten durch die Armut bedingt, und da ist es denn nichts weiter als bittere Ironie, wenn so oft, wie in populären Darstellungen, dem Volke empfohlen wird, gut und reichlich zu essen, in geräumigen luftigen Wohnungen zu wohnen u. s. w. Eher sind Reinlichkeitsbestrebungen und eine gewisse Abhärtung des Körpers, vor allem durch kalte Abwaschungen (Winternitz[99]) und Atemgymnastik in frischer Luft (Barth[100]) allgemein durchführbar. Viel wichtiger sind spezielle Verhaltungsmaßregeln gegen die Infektion; dahin gehört z. B., dass man sich auf Armlänge von jedem Hustenden entfernt hält und eventuell abwendet, — Vermeidung von Staubentwicklung, — Vermeidung von Kontakten (insbesondere Zusammenwohnen und -schlafen) mit verdächtigen Personen, — Vermeidung von Berührungen des eigenen Mundes mit den ungereinigten Händen, — Vermeidung und möglichst sorgfältige Behandlung von Katarrhen der Respirationsorgane. — Schwächliche und prädisponierte Personen*) sollten gefährliche Be-

*) Hierher gehören insbesondere Personen mit abnormer Beschaffenheit ihrer Nasenrachenorgane, Tonsillen u. s. w. (Ricochon[101]).

rufe (KRIEGER[102]) vermeiden (Krankenpfleger, Berufe mit sitzender Lebensweise oder mit starker Staubentwicklung bei der Arbeit) und womöglich eine Beschäftigung wählen, bei der sie viel im Freien sind. Rekonvaleszenten müssen sich besonders vor der Infektion hüten; anzustreben wäre, eventuell mit den Mitteln, welche die dabei selbst am meisten interessierte Arbeiterversicherung an die Hand giebt, die Schaffung von Erholungsstätten für Genesende (PH. SCHNEIDER[103], FÉLIX[104], CANALIS[105]). Besondere Heimstätten wären für solche Kinder zu schaffen, die der Infektion in besonders hohem Grade ausgesetzt sind, seien es Kinder tuberkulöser Eltern (die, besonders in armen Familien, bei Zeiten der Infektion entrückt werden sollten) oder schwächliche und rekonvaleszente Kinder, oder endlich selbst skrofulöse Kinder, falls sie nur einfache Drüsentuberkulose und keine Lungenerkrankung haben (HEUBNER[106]). Für lungenkranke Kinder sind am besten, nach dem Muster Frankreichs, besondere Heilstätten zu schaffen (HEUBNER, BAGINSKY[107]); betreffs Seehospize bei SALOMON[108]). Die so häufig zur Drüsentuberkulose führende Infektion der Kinder vom verschmutzten Fußboden aus (VOLLAND) ist in erster Linie durch Reinhaltung des Fußbodens zu verhindern, außerdem dadurch, dass man die Kinder nicht auf dem bloßen Boden, sondern auf einem darüber gebreiteten reinen Tuch herumkriechen lässt; FEER[109] hat einen besonderen »Schutzpferch« angegeben. — Endlich ist der körperlichen Jugenderziehung in Schule und Haus die größte Aufmerksamkeit zu schenken.

Anhang: Maßnahmen gegen Rindertuberkulose.

Die seitens Milch und Butter tuberkulöser Rinder dem Menschen möglicherweise drohenden Gefahren werden am einfachsten dadurch beseitigt, dass grundsätzlich Milch nur nach hinreichendem Kochen oder Pasteurisieren (vergl. im Kapitel Cholera infantum) genossen, und Butter entweder nur aus solchen Molkereien bezogen wird, in denen Pasteurisierung des Rahms stattfindet, oder im eigenen Hause aus pasteurisiertem Rahm hergestellt wird. Das Fleisch tuberkulöser Rinder enthält (sofern es frei von Perlsuchtknoten ist) nur bei hochgradiger allgemeiner Infektion des ganzen Schlachttieres Tuberkelbazillen (vergl. Bd. I, S. 205 f.); die von dieser Seite her drohenden (in jedem Fall sehr geringen) Gefahren werden durch einen geordneten Schlachthofbetrieb sicher vermieden; für die Beurteilung des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere sind die von OSTERTAG[111] aufgestellten Grundsätze als maßgebend zu betrachten.

Ganz abgesehen aber von der (neuerdings stark angezweifelten) Möglichkeit der Uebertragung von Rindertuberkulose (Perlsucht) auf den Menschen, ist doch diese Krankheit an sich, als Viehseuche, mit allen Mitteln zu bekämpfen, schon aus ökonomischen Gründen; beträgt doch der durch die Rindertuberkulose allein in Preußen verursachte Schaden jährlich über 90 Millionen Mark! (RONNEBERG[112]). Die Bekämpfung der Rindertuberkulose, wie sie zuerst seit 1893 in Dänemark durch BANG[115] in musterhafter Weise organisiert worden ist, basiert auf der Thatsache, dass die Ansteckungskeime nicht ubiquitär verbreitet sind, und dass die Verbreitung dieser Seuche nicht (oder doch nur in seltenen Fällen) durch Vererbung, sondern durch Ansteckung nach der Geburt erfolgt; für die Ansteckung kommen zwei Arten der Uebertragung in Betracht: erstens Luftinfektion innerhalb des Stalles, in dem ein infiziertes Stück steht, und zwar durch die beim Husten versprühten feinsten Tröpfchen (JOHNE[113]); zweitens, insbesondere bei Kälbern,

Ansteckung durch tuberkelbazillenhaltige Milch. Besonders gefährlich für die Ausbreitung der Infektion haben sich gewisse Einrichtungen in den Sammelmeiereien erwiesen; so zunächst die Rückgabe der rohen abgerahmten Milch (nach der Rahmgewinnung durch Zentrifugieren) seitens der Sammelstelle an die einzelnen Lieferanten zu Fütterungszwecken, wobei jeder derselben natürlich nicht seine eigene Milch, sondern eine äquivalente Menge der Mischmilch zurückerhält; auf diese Weise kann von einem einzigen infizierten Stallbestand die Seuche auf alle anderen Gehöfte übertragen werden, die der gleichen Sammelmolkerei angehören. Ferner stellten die bei der Abrahmung entstehenden Rückstände (Zentrifugenschlamm), die oft zu Schweinefütterung verwendet werden, die hauptsächlichste Infektionsquelle für die Schweinetuberkulose dar (Kühnau [114a]).

Die Grundlinien einer rationellen Prophylaxe sind hiernach die folgenden: Mittelst Tuberkulinimpfung, die sich als ein sehr sicheres und dabei unschädliches Verfahren erprobt hat (Bang [115], Nocard [116]), wird der ganze Bestand, in dem ein tuberkulöses Tier vorhanden gewesen ist oder welcher aus sonst irgend welchen Gründen verdächtig erscheint, durchgeimpft. Die zweifellos gesunden Tiere werden von den als tuberkulös oder verdächtig befundenen getrennt und in einem vorher sorgfältig desinfizierten Stalle aufgestellt; in dieser gesunden Abteilung wird die Tuberkulinimpfung regelmäßig (1—2 mal jährlich) wiederholt, um Tiere, die etwa doch infiziert worden wären, noch rechtzeitig ausmerzen zu können. Betreffs der kranken und verdächtigen Tiere — (bei letzteren wird die Diagnose durch längere Beobachtung und wiederholte Tuberkulinimpfung sicher gestellt!) — wäre es natürlich das einfachste Verfahren, sie sofort abzuschlachten; indessen ist eine allgemeine Durchführung dieser radikalen Maßregel, angesichts der ungeheuren Verbreitung der Rindertuberkulose, aus ökonomischen Gründen unmöglich und auch unnötig, da man, wie Bang [115] in Dänemark gezeigt hat, mit weniger rigorosen Mitteln auskommt. Jedenfalls müssen alle diejenigen Tiere, welche mit besonders hoch infektiösen tuberkulösen Prozessen behaftet sind (Euter- und Lungentuberkulose) sofort abgeschlachtet werden; die anderen können sehr wohl zur Arbeit oder zur Mästung verwendet werden, müssen aber dauernd vollständig getrennt von dem gesunden Stande bleiben. Die von positiv reagierenden, aber sonst nur leicht erkrankten oder klinisch gesunden Kühen geborenen Kälber sind am zweiten Tage nach der Geburt — (am ersten Tage ist ihnen das Colostrum unentbehrlich) — vom Muttertier zu trennen und mit gekochter, bezw. bei 85° pasteurisierter Milch aufzuziehen; nach 4 Wochen sind sie mittelst Tuberkulin zu impfen, und tuberkulös befundene Stücke sofort auszumerzen. — Mittelst dieses durchaus nicht kostspieligen und dabei doch sicheren Bangschen Verfahrens kann jeder einzelne Viehbesitzer zur Tilgung der Rindertuberkulose schreiten; um erneute Infektion zu verhüten, darf kein neues Stück zur Herde stoßen, bevor es nicht durch Tuberkulinimpfung als gesund erkannt ist. — Da indessen ein solches Vorgehen seitens des einzelnen (trotzdem es doch in seinem eigensten Interesse läge) oft an mangelndem Verständnis oder an der Kostenfrage scheitert, so empfiehlt sich — vor allem für die systematische Bekämpfung und Ausrottung der Rindertuberkulose in einem ganzen Lande — die staatliche Organisation bezw. Beihilfe, wie sie thatsächlich in einer Reihe von Staaten bereits in mustergiltiger Weise durchgeführt ist. Vergl. über die Maßnahmen in Dänemark und Frankreich bei Bujwid [117], sowie den Text des dänischen Gesetzes [118]; betr. Maßnahmen in Norwegen Malm [121] und norwegisches Gesetz [119]; vergl. ferner die musterhaften gesetzlichen Bestimmungen für Bosnien und Herzegowina [120]. In Deutschland ist bis jetzt

ein derartiges Gesetz nicht zustande gekommen; vergl. die dahin gehenden Vorschläge des deutschen Veterinärrates 1897 (SIEDAMGROTZKY[122]) sowie des internationalen tierärztlichen Kongresses in Baden-Baden 1898[123], endlich die seitens des Kgl. Preuß. Landwirtschafts-Ministeriums[124] erlassene Belehrung über Bedeutung und Bekämpfung der Rindertuberkulose. Vergl. auch den Bericht[125] der 1896 eingesetzten britischen Kommission zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. Die staatlichen Maßnahmen müssen in erster Linie eine finanzielle Beihilfe für diejenigen Besitzer gewähren, welche die Tilgung der Tuberkulose in ihren eigenen Beständen unternehmen wollen. Ferner ist Anzeigepflicht, wenigstens für die Tierärzte einzuführen; desgleichen umfassende Recherchen seitens einer Zentralstelle, teils auf Grund der auf den Schlachthöfen ermittelten Tuberkulosefälle, teils durch regelmäßige tierärztliche Inspektionen des gesamten Bestandes eines Landes, die sich in erster Linie auf die mit Euter- oder Allgemeininfektion behafteten Tiere (als die hauptsächlichsten Infektionsträger) zu beziehen hätten (KÜHNAU[114b]); diese letzteren wären sofort abzuschlachten und der Eigentümer in angemessener Weise zu entschädigen. Sonstige auf Tuberkulin positiv reagierende Tiere sind in jedem Falle vom Verkauf (zu anderen als Schlachtungszwecken) auszuschließen und entsprechend zu bezeichnen. Das aus dem Ausland eingeführte Vieh ist in See- oder Landquarantänestationen[126–127] mittelst Tuberkulin zu prüfen und nur gesunden Tieren die Einfuhr zu gestatten; die auf Tuberkulin reagierenden Rinder sind jedoch zur Schlachtung zuzulassen. — Endlich ist Erhitzung der aus den Sammelmolkereien zum Verkauf gelangenden Magermilch und der Molkerei-Rückstände auf 85°, sowie Verbrennung des Zentrifugenschlamms staatlich anzuordnen und zu überwachen. — Auch die Einrichtung einer Zwangsversicherung für die durch die Rindertuberkulose verursachten Schäden, mit Gewährung eines staatlichen Zuschusses, wäre zu befürworten (SIEDAMGROTZKY[122]).

Vergl. die zusammenfassenden Darstellungen von EBER-JOHNE[128] (Litteratur bis 1893), EBER[129], VOGES[130]. — In neuester Zeit eröffnen die Versuche v. BEHRINGS[131] die Möglichkeit einer Schutzimpfung von jungen Rindern gegen Tuberkulose.

Litteratur.

[1] R. KOCH, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 33. — [2] BALDWIN, ref. Hyg. Rundschau, 1900, 216. — [3] DIEUDONNÉ, Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 37. — [4] PREISICH & SCHÜTZ, Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 20. — [5] VOLLAND, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23, 50; Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 47. — [6] NENNINGER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 38, 94, 1901. — [7a] FLÜGGE, Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, S. 107, 1899; ebd., Bd. 38, S. 1, 1901. — [7b] Ders., »Grundr. d. Hyg.«, 5. Aufl. S. 665, Leipzig (Veit) 1902. — [7c] Ders., Z. f. Hyg., Bd. 42, 1903. — [8] CORNET, Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 14. — [9] STICKER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 163, 1899. — [10] BENINDE, ebd., Bd. 30, S. 199. — [11] HEYMANN, ebd., S. 139. — [12] STEINITZ, ebd., Bd. 38, 118, 1901 (Litteratur über Sputumdesinfektion). — [12a] F. GOTSCHLICH, Dissertation, Breslau 1903. — [13] CORNET, »Die Tuberkulose« (v. Nothnagels Handbuch der spec. Pathologie und Therapie), Bd. 14, 3. Teil, Wien 1899; Berl. klin. Wochenschr., 1895, 430. — [14a] PETRUSCHKY, »Vortr. z. Tuberkulose-Bekämpf.«, Leipzig (Leineweber) 1900. — [14b] Ders., Gesundh., 1899, Nr. 12. — [15a] LIEBE, Therapeut. Monatsh., 1897, Nr. 11. — [15b] Ders., Z. f. Krankenpfl., Mai 1899; Dtsch. Viertelj. f. öff. Gesundh., Bd. 30, 4. — [16] Orig.-Ref. von LIEBE, Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 15/16. — [17] DÖNITZ, Berl. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 17/18. — [18] FRIEDEBERG, Verhandl. der 70. Vers. Deutsch. Naturf. u. Aerzte; ref. Hyg. Rundschau, 1898, 1170. — [19] GRANCHER, Rev. d'hyg., 1898, Nr. 6. — [20] KOLLE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 139, 1895. — [21] BIGGS & HUDDLESTON, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 747. — [22] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1897, 504. — [23] ebd., 1899, Nr. 18. — [24] ebd., 1900, Nr. 44. — [25] ebd., 1900, Nr. 52. — [26] ebd., 1901, Nr. 2. — [27] C. FRÄNKEL, Deutsche med. Wochenschr., 1902. — [28a] SPENGLER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 42.

1903. — [28b] Ders., Münch. med. Wochenschr., 1891, Nr. 45. — [29] OTTOLENGHI, Z. f. Hyg., Bd. 35, 1901 (Litter. üb. Sputumdesinf.); Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 51. — [30] Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, 1900, Nr. 40; 1901, Nr. 11. — [31] SCHÄFER, Zeitschr. f. Medic.-Beamte, 1895, 369. — [32] SQUIRE, Lancet, 1899, 22th July. — [33] CRONER, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 42. — [34] KLUGE, ebd., 1901, Nr. 8. — [35] LEUBE, Tub. Congr. Berlin, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 799. — [36] BARDET, Thèse Bordeaux, 1898. — [37] LETULLE, Presse méd. 1900, 107. — [38] BÜDINGER, Deutsche Viertelj. f. öff. Ges.-Pflege, Bd. 31, 449, 1899. — [39] SCHJERNING, »Die Tub. in d. Armee«, Berlin (Hirschwald) 1899, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 788. — [40] KELSCH, Bull. acad. méd. IIIème série, t. 35, Nr. 13, 1895. — [41] GRANJUX, Rev. de la tub., 1895, 87. — [42] KLIMOWITZ, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 141, 1902. — [53] KIRCHNER, Tub. Congr. Berlin, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 798. — [44] B. FRÄNKEL, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 2. — [45] GERLACH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10. — [46] RAYBAND, C. r. soc. biol., 1902, Nr. 22. — [47] TRAUGOTT, Ztschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893. — [48] SCHILL & FISCHER, Mitt. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1884, Bd. 2, 131. — [49] M. KIRCHNER, Arch. f. Hyg., Bd. 12. — [50] MUSEHOLD, Arb. d. Kaiserl. Ges.-Amts, Bd. 17, 56, 1900. — [51] MÖLLER, Zeitschr. f. Tub. u. Heilst., Bd. 2, 1901. — [52] SCHRÖTTER, Allg. Wien. med. Zeitg., 1892. — [53] v. WEISMAYR (cit. nach [12]). — [54] MJÖEN, Zeitschr. f. Tub. u. Heilst., Bd. 2, 1901. — [55] PRAUSNITZ, Münch. med. Wochenschr., 1891, 829. — [56] BECK, Wien. med. Wochenschr., 1900. — [57] MÖLLER, »Die Lungentub. u. ihre Bekämpfung«, Leipzig (J. A. Barth) 1900. — [58] SOMMERFELD, »Wie schütze ich mich gegen Tub.?« Berlin (Coblentz) 1900. — [59] STÜVE, »Die Tub. als Volkskrankheit u. ihre Bekämpfung«, Berlin (Hirschwald) 1901. — [60] BIZZOZERO, »Contro la tuberculose; Saggio populare«, Milano 1901. — [61] BROUARDEL, »La lutte contre la tuberculose«, Paris 1901. — [62] »Tuberkulose-Merkblatt«, herausgegeben v. Kaiserl. Ges.-Amt, Berlin (Springer) 1900 (1000 Stck. = 25 ℳ). — [63] ref. Veröff. Kaiserl. Ges.-Amt, 1899, Nr. 31. — [64] »Das rothe Kreuz«, 1900, Nr. 8. — [65] WOLFF, Berl. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 1. — [66] MOSLER, Zeitschr. f. Tub. u. Heilst., Bd. 1, Nr. 2/3, 1900. — [67] WINDHÄUSER, Zeitschr. f. Schulgesundh., 1901, Nr. 9/10. — [68] PREDÖHL, ref. Baumgartens Jahresb., 1895, 471. — [69] SUCK, ref. Hyg. Rundschau, 1900, 479. — [70] BENNSTEIN, ref. ebd., 1902, 653. — [71] KOBERT, Deutsche Aerztezeitg., 1899, 276. — [72] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1898, 370. — [73] ebd., 1901, Nr. 23. — [74] RUBNER, Tub.-Congr. Berlin, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 798. — [75] LIEBE, Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 7—10; 1901, S. 290. — [76] HUEPPE, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 21. — [77] HOBE, »Die Bekämpfung u. Heilung d. Lungenschwindsucht u. s. w.«, München 1897, ref. Hyg. Rundschau, 1898, Nr. 11. — [78] v. LEYDEN, »Ueber d. gegenwärt. Stand d. Behandlg. Tuberkulöser u. s. w.«, Berlin (Hirschwald) 1897. — [79] PANNWITZ, Berl. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 30; Madrider hyg. Congr., 1898; ref. Hyg. Rundschau, S. 793. — [80] MEYER, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 1206. — [81] PIELICKE, Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 52. — [82] LIEBRECHT, »Das rothe Kreuz«, 1900, Nr. 5/6. — [83] GEBHARD, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 3. — [84] BIELEFELDT, Zeitschr. f. Tub. u. Heilst., 1901, Bd. 2, Nr. 6. — [85] FRIEDEBERG, ref. Hyg. Rundschau, 1898, 1170; 1899, 844. — [86] HEYDVEILLER, ref. ebd., 1899, 1206. — [87] ref. ebd., S. 363. — [88] WEICKER, ref. ebd., 1898, 1171. — [89] DWORETZKY, Zeitschr. f. Tub. u. Heilst., Bd. 3, Nr. 2, 1902 (Verhältn. in Russland!). — [90] NAUMANN, »Das rothe Kreuz«, 1900, Nr. 15. — [91] v. BORSCHT & BAKE, ebd., 1899, Nr. 3. — [92] RUMPF, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 30. — [93] KOBERT, ebd., 1902, Nr. 33. — [94] SOMMERFELD, Therap. Monatsh., 1898, Nr. 1. — [95] UNTERBERGER, Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1898, Nr. 1. — [96] SCHAPER, Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 8. — [97] LAZARUS, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 8/9. — [98] R. PFEIFFER, Tub.-Congr. Berlin, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 773. — [99] WINTERNITZ, Berl. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 18. — [100] BARTH, Dtsch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 27. — [101] RICOCHON, Rev. d'hyg., 1899, t. 20, 128. — [102] KRIEGER, Tub.-Congr. Berlin, ref. Hyg. Rundsch., 1899, 787. — [103] PH. SCHNEIDER, Deutsche Viertelj. öff. Ges., Bd. 30, 4. — [104] FÉLIX, Revue de la tub., 1898, Nr. 3. — [105] CANALIS, ref. Hyg. Rundschau, 1900, 590. — [106] HEUBNER, Jahrb. f. Kinderheilk., 1900, Bd. 51, S. 55. — [107] BAGINSKY, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 21 u. 33. — [108] SALOMON, »Die Kinderheilstätten an den deutschen Seeküsten« u. s. w., Berlin (Dümmler) 1899, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 1183. — [109] FEER, ref. ebd., 1901, 315. — [110] JÄGER, Hyg. Rundschau, 1898, Nr. 14.

Rindertuberkulose.

[111] OSTERTAG, »Handbuch der Fleischbeschau u. s. w.«, 3. Aufl., 1898, Stuttgart (Enke). — [112] RONNEBERG, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1899, 89. — [113] JOHNE, Baumg. Jahresber., 1889, 278 f. (Fußnote). — [114a] KÜHNAU, Milchzeitg., Bd. 29, Nr. 35/36. — [114b] Ders., ref. Hyg. Rundsch., 1900, 772 f. — [115] BANG, Dtsch.

Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 22, S. 1, 1896. — [116] NOCARD, Verhandlg. d. VIII. hyg. Congr., Budapest; ref. Berlin. tierärztl. Wochenschr., 1894, Nr. 42. — [117] BUJWID, Oesterreich. Sanitätswesen, 1898, Nr. 41. — [118] Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 9, 177, u. Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1888, 335. — [119] ebd., 1898, 1059. — [120] ebd., 1899, 750, u. Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 11. — [121] MALM, Revue de la tuberculose, 1898, Nr. 4. — [122] SIEDAMGROTZKY, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1897, 582; Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 1897, Bd. 24, S. 64. — [123] Berl. tierärztl. Wochenschr., 1898, 431. — [124] »Bedeutung u. Bekämpfung der Tuberkulose« u. s. w. in Rindviehbeständen, Berlin (Parey) 1896. — [125] Veröff. d. Kaiserl. Ges.-Amts, 1898, 755 ff. — [126] (Preuß. Vorschriften) ebd., 1897, Nr. 19. — [127] (Hamburger Vorschriften) ebd., 1897, N. 8. – [128] EBER-JOHNE, Artikel »Tuberkulose« in Al. Kochs «Encyclopädie d. ges. Tierheilk.« u. s. w., 1893. — [129] EBER, »Tuberkulin- u. Tuberkulose-Bekämpfung beim Rinde«, Berlin (Parey) 1898. — [130] VOGES, »Der Kampf gegen die Tuberkulose des Rindviehs«, Jena (Fischer) 1897. — [131] v. BEHRING, ref. Hyg. Rundschau, 1902, S. 600 f.

III. Lepra (Aussatz).

Der Leprabacillus vermag sich ausschließlich im Körper des erkrankten Menschen zu vermehren; dieser letztere bezw. seine infektiösen Ausscheidungsprodukte sind also die einzigen Infektionsquellen. In erster Linie ist hier das Nasensekret zu nennen, mit dem die Bazillen in ganz ungeheuren Mengen entleert werden; nach STICKER[1] ist in der Nase geradezu der typische Primäraffekt der Lepra zu suchen, der übrigens auch während der ganzen Dauer der Krankheit als aktiver Krankheitsherd fortbesteht; besonders bedenklich ist für die Weiterverbreitung der Infektion, dass das typische lepröse Nasengeschwür auch bei völlig latenten und scheinbar abgeheilten Fällen vorkommen kann. Nächst dem Nasensekret kommt in einer großen Anzahl von Fällen auch das (gleichfalls an Leprabazillen sehr reiche) Sekret der oberen Luftwege (Sputum) in Betracht. Bestätigungen der Angaben STICKERS sind durch GLÜCK[3], JEANSELME & LAURENS[4], KOLLE[21], WERNER[22] und GERBER[23] erbracht. Neben diesen ungemein infektiösen Sekreten treten die übrigen Infektionsquellen (exulzerierte Knoten, Blut u. s. w.) praktisch ganz in den Hintergrund.

Auch die Eintrittspforte der Infektion findet sich nach dem Gesagten meist in der Nase oder in den Schleimhäuten der oberen Luftwege. Doch ist dies sicher nicht immer der Fall; KOLLE stellte (in Robben-Island) zweifellos fest, dass bei Leprafällen zuweilen Nasenaffektionen völlig fehlen und ist geneigt (im Hinblick auf einige Fälle anästhetischer Lepra, die, bei nur sehr geringen Hautveränderungen, ganz ungeheure Mengen von Bazillen in Milz und Leber aufwiesen) auch die Möglichkeit einer primären Infektion durch den Intestinaltractus zuzugeben. Sicher kommt außerdem die Infektion durch die Haut vor, indem die ersten Läsionen sich häufig an den Füßen finden (GEILL[5]), wo sie durch kleine Hautwunden von dem durch infektiöses Sputum oder Nasensekret infizierten Fußboden der Wohnungen aufgenommen wird.

Die Uebertragung erfolgt in der Mehrzahl der Fälle durch direkten Kontakt (von Nase zu Nase), wahrscheinlich oft gelegentlich des Geschlechtsverkehrs (STICKER[1], EHLERS[24]), und überhaupt beim Zusammenschlafen auf gleichem Lager (wie das bei den norwegischen Bauern und bei den Bewohnern der Sandwich-Inseln wahrscheinlich die hauptsächliche Infektionsquelle darstellt, G. ARMAUER HANSEN[64]). Daneben kommt unzweifelhaft auch indirekte Uebertragung durch Kleider, Wäsche Verbandzeug u. s. w. vor, wofür unter anderem der auffallend hohe Prozentsatz der Wäscherinnen unter den Leprösen spricht (A. v. BERG-

MANN [7]). Tröpfcheninfektion scheint bei der Uebertragung der Lepra keine wesentliche Rolle zu spielen, da sonst die Chancen der Ansteckung viel größere sein müssten, als dies in Wirklichkeit der Fall ist; die beim Husten und Sprechen seitens Lepröser massenhaft verstreuten Leprabazillen (SCHÄFFER [26]) sind offenbar größtenteils abgestorben. Thatsächlich lehrt die epidemiologische Erfahrung, dass Ansteckung nur bei sehr intimen und langdauerndem Zusammensein zustande kommt, wobei unzweifelhaft die Unreinlichkeit eine sehr bedeutende Rolle spielt.

Die thatsächliche Existenz der Ansteckung von Mensch zu Mensch bei der Lepra ist durch zahlreiche durchaus einwandfreie Beispiele erwiesen; außerdem liegt ein indirekter, aber um so gewichtigerer Beweis vor in den Erfolgen, die mit der auf streng kontagionistischer Basis begründeten Prophylaxe, insbesondere in Norwegen erzielt worden sind (vergl. weiter unten). Andererseits ist die Theorie der hereditären (germinativen) Uebertragung der Lepra, die auch heute noch von mancher Seite festgehalten wird, durch keine einzige sichere Thatsache bewiesen, im Gegenteil sprechen gewichtige Thatsachen gegen dieselbe (vergl. bei G. A. HANSEN, Bd. II dieses Handbuchs S. 501 f.); man hat daher keine Berechtigung, diese Hypothese gegen das bereits erprobte auf kontagionistischer Basis beruhende System der Bekämpfung der Lepra auszuspielen. In richtiger Würdigung dieser Verhältnisse hat daher auch die erste internationale wissenschaftliche Lepra-Konferenz [2] (zu Berlin, 11.—16. Oktober 1897) die Isolierung der Erkrankten als das einzig Radikal- und wirksamste Mittel zur Unterdrückung der Lepra proklamiert.

Die Isolierung der Leprakranken war schon im Mittelalter, und zwar in überaus radikaler und oft geradezu unmenschlicher Weise durchgeführt worden; immerhin ist es diesem Vorgehen zu verdanken, dass Mittel-Europa in unserer Zeit fast völlig leprafrei ist. Geschichtliches vergl. Bd. II, S. 178 ff., sowie bei LESSER [8] und v. BREMEN [25]. Aehnlich radikales Vorgehen ist in neuester Zeit in Hawaï üblich (ALVAREZ [9]); die Leprösen werden daselbst auf eine entlegene Insel lebenslänglich verbannt und dauernd von ihren Angehörigen getrennt, auch Besuche sind nicht gestattet; obgleich eine mildere Praxis in letzterer Hinsicht empfehlenswert und ohne Schaden durchführbar wäre, ist im übrigen das Vorgehen der dortigen Regierung zu verstehen, wenn man hört, dass daselbst etwa 1 % der gesamten Bevölkerung leprös ist und $^1/_{10}$ des gesamten Staatseinkommens zur Unterstützung der Leprösen aufgewendet werden muss; in der That hat seit der Einführung dieser drakonischen Maßnahmen (1865) in Hawaï die Zahl der Leprafälle wenigstens nicht mehr zugenommen, während in den vorhergegangenen 2 Dezennien der Aussatz sich in dem bis dahin seuchefreien Lande (infolge der chines. Masseneinwanderung) rapid ausgebreitet hatte.

Für europäische Staaten ist das Vorgehen Norwegens geradezu vorbildlich geworden.

Schon seit 1856 sind in Norwegen die Gemeindeärzte zur Anzeige jedes Leprafalles verpflichtet. 1877 wurde ein Gesetz erlassen, das den Gemeinden die Befugnis erteilt, mittellose Lepröse in geschlossenen Anstalten, eventuell zwangsweise, unterzubringen; übrigens traten die Kranken meist freiwillig ein, da ihnen völlig freie Verpflegung gewährt und die Kosten vom Staate bestritten wurden. Schon nach 3 Jahren zeigte sich eine statistisch nachweisbare Abnahme der Leprafälle in den Bezirken, in denen die Isolation durch-

geführt worden war. 1885 wurde durch ein neues Gesetz die Befugnis der zwangsweisen Unterbringung in geschlossenen Anstalten auch auf bemittelte Lepröse ausgedehnt, für den Fall nämlich, dass eine ausreichende Isolierung des Erkrankten in der eigenen Wohnung nicht durchgeführt wird; der Erkrankte ist gehalten, wenn möglich sein eigenes Zimmer, jedenfalls eigenes Bett, eigene Wäsche und Essgerät zu haben und seine sämtlichen Kleidungs- und Gebrauchsgegenstände gesondert von denen der Familie waschen und reinigen zu lassen; Verbandzeug muss verbrannt werden; Wohnungsdesinfektion im Fall des Todes, des Umzugs u. s. w. ist obligatorisch. Außerdem war G. A. HANSEN[6b], dessen Initiative vor allem die genannten behördlichen Maßnahmen zu verdanken sind, unermüdlich thätig um die weitesten Kreise der Bevölkerung (durch gemeinverständliche, jährlich in den verschiedenen Teilen des Landes gehaltene Vorträge) über die Ansteckungsgefahr und ihre Verhütung aufzuklären; dieses Ziel ist jetzt in einem so vollkommenen Grade erreicht, dass ein Lepröser in Norwegen niemanden mehr finden kann, der ihn bedient und daher fast immer sich genötigt sieht, die geschlossene Anstalt aufzusuchen. Die Kosten der Anstaltsbehandlung werden gegenwärtig in Norwegen in erster Linie von dem Erkrankten selbst, im Unvermögensfalle von den Gemeinden und Ortsarmenverbänden aufgebracht.

Für den Erfolg des norwegischen Bekämpfungssystems der Lepra (G. A. HANSEN[6c], HOLST[27], F. KOCH[28]) mögen die folgenden Zahlen sprechen; im Jahre 1856 waren in Norwegen 2833 Leprafälle bekannt, davon die meisten außerhalb der Anstalten; 1890 gab es nur noch 954, im Jahre 1900 gar nur noch 577 Lepröse, und fast alle in Anstaltsbehandlung; besonders accentuiert war die Abnahme nach den beiden Zwangsgesetzen von 1877 und 1885. In den letzten Dezennien hat Norwegen für Isolierung von etwa 3400 Leprösen die Summe von 6 Millionen Kronen ausgegeben (G. A. HANSEN[6d]). — Nach der Berechnung G. A. HANSENS wird im Jahre 1920 die Lepra in Norwegen so gut wie völlig ausgerottet sein.

Für Deutschland hat die Frage aktuelles Interesse durch die im Kreise Memel seit einigen Jahren bekannt gewordenen Leprafälle gewonnen; hier ist, insbesondere dank den energischen Bemühungen von R. KOCH[29] (vergl. auch KIRCHNER & KÜBLER[30], BLASCHKO[31], URBANOWICZ[32]) gleichfalls für Errichtung eines Leprosorium und möglichst vollständige Ermittelung der Erkrankten gesorgt worden; thatsächlich befinden sich jetzt alle Leprafälle (mit Ausnahme von zwei) in Anstaltsbehandlung.

Sehr wesentlich kann das Verständnis der Bevölkerung für die Bekämpfung der Lepra, und damit in indirekter Weise auch die Ermittelung und der freiwillige Eintritt in die Anstalten gefördert werden durch Gründung von »Lepra-Vereinen«, etwa nach dem Muster der »Vereine zur Begründung von Sanatorien für hilfsbedürftige Lungenkranke« (M. KIRCHNER[10], HELLAT[11], DEHIO[12]); in Russland ist sogar, mangels staatlicher Hilfe, die Bekämpfung der Lepra bisher ausschließlich von solchen privaten Gesellschaften geleitet worden.

Für Länder, in denen nur vereinzelte und nachweislich eingeschleppte Fälle vorkommen, kann von Errichtung besonderer Leprosorien abgesehen werden; hier empfiehlt sich in erster Linie eine (wenn möglich regelmäßig wiederholte) Kontrolle aller aus den Tropen zurückkehrenden Personen (Soldaten, Seeleute u. s. w.) und genaue ständige Ueberwachung der vereinzelten Leprafälle, und ihrer Angehörigen, besonders mit Bezug auf Nasenaffektion, event. Ueberweisung an ein Isolierspital (THI-

BIERGE[12a]). — Unter allen Umständen ist selbstverständlich leprösen Personen die Heirat zu verbieten. Für außereuropäische Länder wird sich bei der großen Zahl Lepröser und bei der drohenden Gefahr der Verheimlichung der Fälle (besonders unter den Eingeborenen) eine so eingreifende Maßregel wie die Unterbringung in geschlossenen Anstalten häufig nicht durchführen lassen; für solche Fälle sind entweder Pflegeanstalten mit völlig freiwilligem Eintritt wie z. B. in Palästina (SCHMIDTMANN[33], PICKARDT[34]) zu schaffen oder die Leprosorien sind zweckmäßig durch Lepra-Kolonieen zu ersetzen, die sich durch Ackerbau u. s. w. selbst erhalten (eventl. staatlich subventioniert werden) und an welche daher der einzelne sehr bald sich durch sein eigenes Interesse gebunden fühlt, zumal er innerhalb der Kolonie eine gewisse Freiheit genießt; natürlich ist die Kolonie nach außen hin zu überwachen und dürfen Verbindungen mit der Außenwelt (Besuche u. s. w.) nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Solche Ackerbau-Kolonieen bestehen z. B. schon in Turkestan (v. PETERSEN[13]) und Deutsch-Ost-Afrika (SCHÖN[14]); auch von ENGEL[15] und BROES VON DORDT[16] werden sie für Aegypten bezw. Niederländisch-Indien warm empfohlen.

Man sieht, dass die Isolierung der Erkrankten, je nach den Verhältnissen verschiedener Länder auf sehr verschiedenen Wegen erstrebt werden kann; daher ist eine internationale Regelung der sanitätspolizeilichen Maßnahmen gegen Lepra, wie sie z. B. von NEUMANN[35] und ASHMEAD[17] vorgeschlagen wurde, nicht zweckmäßig; das einzig richtige ist es, obligatorische Anzeige, Isolierung, Ueberwachung und Desinfektion prinzipiell als die für die Bekämpfung der Lepra einzig rationellen Maßnahmen zu bezeichnen, im übrigen aber ist es jedem einzelnen Lande zu überlassen, je nach den lokalen Verhältnissen die speziellen Vorschriften zu erlassen; auf diesen Standpunkt hat sich auch mit Recht die Berliner Lepra-Konferenz in ihren Schlussthesen gestellt.

Für gewisse Fälle kann eine spezielle Ueberwachung der Einwanderung (und zwar sowohl in der Heimat, im Einschiffungshafen) als vor allem am Ankunftsort aus verseuchten Ländern in Betracht kommen, so z. B. für die aus den russischen Ostseeprovinzen in Ostpreußen einwandernden Arbeiter, und insbesondere für die Masseneinwanderung von Kulis durch die notorisch die Lepra nach Hawaï verschleppt worden ist (ARNING[18]), und die auch für Nordamerika eine schwere Gefahr bildet (BOWEN[36]). Im allgemeinen sind Einwanderer dann zu fürchten, wenn sie niederen Volksklassen angehören und massenhaft in ihrer neuen Heimat sich niederlassen; wenn dagegen vereinzelte Lepröse in ein fremdes Land einwandern und sich daselbst zerstreuen, so gewöhnen sie sich rasch an die neuen besseren hygienischen Verhältnisse und geben schwerlich zu Neuinfektionen Veranlassung, wie dies z. B. mit den innerhalb der letzten 50 Jahre nach Nordamerika ausgewanderten 170 leprösen Norwegern der Fall war (vergl. Bd. II, S. 202). — Beachtenswert erscheint der Vorschlag PINDIKOWSKIS[19], Leprösen die Legitimationspapiere für Reisen ins Ausland zu verweigern.

Endlich kommen zur Verhütung der Weiterverbreitung der Lepra auch therapeutische Maßnahmen beim einzelnen Leprafall in Betracht; »alle an der Körperoberfläche sich bildenden Lepraprozesse müssen beseitigt oder wenigstens in solchem Zustand gehalten werden, dass Leprabazillen von ihnen aus nicht den Körper verlassen« (A. NEISSER[20]). Insbesondere ist der Primäraffekt in der Nase und die Prozesse in den oberen Atmungswegen durch energische lokale Behandlung möglichst unschädlich zu machen (STICKER[1], GERBER[23]).

Litteratur.

[1] STICKER, Arb. a. d. Kais. Gesundheits-Amte, Bd. 16, Anhang, 1899. — [2] Mitt. d. Verhandl. d. ersten internat. wissenschaftl. Lepra-Conferenz, Berlin 1897, Bd. 3 (Hirschwald), ref. von NUTTALL, Hyg. Rundsch., 1898, Nr. 2, und von STICKER, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 44. — [3] GLÜCK, Lepra-Conferenz, Bd. 1, Abt. 1, S. 18ff., 1897. — [4] JEANSELME & LAURENS, ebd., Bd. 1, Abt. 2, S. 18ff., 1897. — [5] GEILL, ebd., Bd. 1, Abt. 1, S. 14ff., 1897. — [6a] G. ARMAUER HANSEN, ebd., Bd. 1, Abt. 2, S. 1ff., 1897. — [6b] Ders., ebd., Sitzung vom 15. Okt., 1897. — [6c] Ders., Bd. II dieses Handbuches, S. 202f. — [6d] Ders., Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 5. — [7] A. v. BERGMANN, Mitt. d. Berliner Lepra-Conferenz, 1897, Bd. 1, Abt. 2, S. 6f. — [8] LESSER, ebd., Bd. 1, Abt. 3, S. 12ff. Ref. Hyg. Rundsch., 1897, 174. — [9] ALVAREZ, Mitt. d. Berliner Lepra-Conferenz 1897, Sitzung am 15. Okt. — [10] M. KIRCHNER, ebd., Bd. 1, Abt. 3, S. 90. — [11] HELLAT, ebd., Abt. 3, S. 102. — [12] DEHIO, ebd., Sitzung vom 15. Okt. 1897. St. Petersburger med. Woch., 1897, Nr. 22. — [12a] THIBIERGE, Mitt. d. Berliner Lepra-Conferenz, 1897, Sitzung vom 15. Okt. — [13] v. PETERSEN, ebd., Bd. 1, Abt. 4, S. 209. — [14] SCHÖN, ebd., S. 208. — [15] ENGEL, ebd., S. 129. — [16] BROES VON DORDT, ebd., Abt. 2, S. 58. — [17] ASHMEAD, ebd., Schlussantrag. — [18] ARNING, ebd., Bd. 1, Abt. 2, S. 8. — [19] PINDIKOWSKI, ebd., Sitzung vom 13. Okt. 1897. — [20] A. NEISSER, ebd., Bd. 1, Abt. 1, S. 1ff. — [21] KOLLE, Deutsche med. Woch., 1889, Nr. 39. — [22] WERNER, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, 1902, Bd. 6, Nr. 2. — [23] GERBER, Arch. f. Laryngol., Bd. 12, Nr. 1. Ref. Hyg. Rundsch., 1902, S. 938. — [24] EHLERS, ref. Baumgartens Jahresber., 1896, S. 365. — [25] v. BREMEN, ref. ebd., 1899, S. 402. — [26] SCHÖFFER, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, 1898. — [27] A. HOLST, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 29, Nr. 3. — [28] F. KOCH, Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 30. — [29] R. KOCH, Klin. Jahrbuch, 1897, Bd. 6. — [30] KIRCHNER & KÜBLER, ebd. u. Arb. a. d. Kais. Gesundheits-Amte, 1897, Bd. 13, Nr. 3. — [21] BLASCHKO, Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 39. — Ders., »Die Lepra im Kreise Memel«. Berlin (Kayser) 1897. — [32] URBANOWICZ, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 37. — Ders., Klin. Jahrb., 1902. — [33] SCHMIDTMANN, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, Bd. 17, Nr. 1. — [34] PICKARDT, Berliner klin. Woch., 1899, Nr. 12. — [35] NEUMANN, Wiener med. Woch., 1896, Nr. 14. — [36] BOWEN, ref. Centralbl. f. Bakt., 1902, Abt. I, Bd. 31, S. 313.

IV. Diphtherie.

Infektionsquellen: Der Diphtheriebacillus wird mit den aus Mund, Nase, Rachen und tieferen Luftwegen der Erkrankten stammenden Pseudomembranen, Sputa und katarrhalischen Sekreten ausgeschieden. Auch der Rekonvaleszent und der scheinbar völlig Genesene kann, selbst nach spezifischer Behandlung mit Diphtherieserum, oft noch Wochen, ja unter Umständen viele Monate lang (in einem von PRIP[1] beobachteten Falle bis zu 22 Monaten!) virulente Diphtheriebazillen in seinen oberen Luftwegen beherbergen. PRIP beobachtete in 4% seiner Fälle sichergestellte Infektion von Rekonvaleszenten aus, und in weiteren 3% war dieser Infektionsmodus wenigstens mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, wobei einmal die Ansteckung noch nach 3 Monaten erfolgt war. Diese Fälle beweisen, dass die vom Rekonvaleszenten her drohende Ansteckungsgefahr nicht bloß auf Grund der bakteriologischen Befunde hypothetisch konstruiert ist, sondern thatsächlich besteht. Endlich kommen virulente Diphtheriebazillen auch in den oberen Atmungswegen scheinbar völlig gesunder Personen vor, die nie Diphtherie durchgemacht haben; glücklicherweise steht nach den Untersuchungen KOBERS[2] (daselbst Litteratur!) und den damit durchaus übereinstimmenden Befunden COBBETTS[3a] fest, dass solche »Diphtheriebazillenträger« nicht etwa ubiquitär verbreitet sind, sondern sich fast ausschließlich in der Umgebung des Diphtheriekranken finden. KOBER erhob positiven Befund bei Personen aus der nächsten Umgebung des Erkrankten in 8% der Fälle, bei Personen mit entfernteren Beziehungen zum Kranken in weiteren 1,7% der Fälle, — während unter einer größeren Anzahl von

Personen ohne nachweisbare Beziehung zu einem Diphtheriefall nur 0,83 % sich als Bazillenträger erwiesen.

Im Hinblick auf die Thatsache, dass der Diphtheriebacillus außerhalb des Menschen keine natürliche Stätte für seine Vermehrung findet — (die Vogeldiphtherie ist von der menschlichen spezifisch verschieden und kommt für die Ansteckung nachweislich nicht in Betracht) —, sowie mit Berücksichtigung der Schwierigkeiten, eine Beziehung zu einem (vielleicht ganz leichten) Diphtheriefall immer mit Sicherheit aufzudecken, ist wohl auch für die 0,83 % scheinbar völlig beziehungsloser und unverdächtiger Personen ein (möglicherweise lange Zeit zurückliegender und dem Betreffenden vielleicht selbst ganz unbekannt gebliebener) vorausgegangener Kontakt mit einem Diphtheriefall vorauszusetzen. Diese Feststellung ist für die praktische Prophylaxe von größter Bedeutung; denn wenn auch die verborgenen (und darum gerade gefährlichsten) Infektionsträger immer (oder doch fast immer) nur an die Umgebung eines notorisch Erkrankten gebunden sind, so sind damit die Maßnahmen verhältnismäßig einfach; ja es steht zu hoffen, dass gerade durch sorgfältige Untersuchung und Behandlung jedes einzelnen Erkrankten und seiner Umgebung allmählich immer vollständiger auch die latenten Fälle erkannt und unschädlich gemacht werden können, sowie vor allem, dass durch sorgfältige Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen von vornherein die Möglichkeit der Entstehung latenter Fälle abgeschnitten wird. Unter diesen latenten Fällen beanspruchen zwei Kategorieen eine besondere Aufmerksamkeit vom Standpunkt der Prophylaxe; das sind die Fälle von chronischer Rhinitis fibrinosa und von chronischem Rachen-Diphtheroïd. Beide Prozesse bleiben oft ganz unbemerkt und sind immer von klinisch durchaus gutartigem Verlauf; bei chronischer Rhinitis fibrinosa (vergl. Bd. I, S. 149) sind virulente Diphtheriebazillen bis zu zwei Monaten gefunden, und sind solche Fälle nachgewiesenermaßen schon zum Ausgangspunkt einer Epidemie geworden (Schulepidemie bei Cobbett[3b]); bei chronischem Rachen-Diphtheroïd (E. Neisser & Kahnert[4], E. Neisser[5], Cuno[5a]) zieht sich gar der Prozess über viele Jahre hin und sind die virulenten Diphtheriebazillen weder durch lokale noch durch spezifische Therapie zu beseitigen; besonders wertvoll für die Prophylaxe ist auch hier die Thatsache, dass der Beginn des chronischen Diphtheroïds mit Wahrscheinlichkeit auf eine vor Jahren stattgehabte Beziehung zu einem (auch klinisch als solchen imponierenden) echten Diphtheriefall sich zurückführen lässt; über eine Familienepidemie, die sich mit Sicherheit auf einen seit mehreren Jahren bestehenden Fall von chronischem Rachen-Diphtheroïd zurückführen ließ, vergl. bei E. Neisser[5]; analoges Beispiel einer Hospitalepidemie bei Cuno[5a].

Infektionswege: Die Uebertragung des Diphtheriebacillus erfolgt in den meisten Fällen durch direkten Kontakt (Küssen, Zusammenschlafen, enges Zusammenwohnen); das ist durch Flügge[6a] an einem über 6000 Fälle umfassenden und über 5 Jahre sich erstreckendem Breslauer Material zweifellos festgestellt. Parallelismus zwischen Diphtheriefrequenz einerseits, Armut und Wohndichtigkeit andererseits; vgl. die drastische Schilderung, die Kaiser von den traurigen Verhältnissen giebt, die in Berliner Vorstädten der Ausbreitung der Diphtherie in armen Familien Vorschub leisten (bei Flügge[6a] a. a. O. S. 408 Anm.)! Auch indirekte Uebertragung (durch gemeinsames Ess- und Trinkgeschirr, Kosten mit demselben Löffel, Spielzeug, Wäsche) vermittelt sehr häufig die Infektion. Die Tröpfcheninfektion spielt hier wahrscheinlich eine geringere Rolle, jedenfalls wohl nur bei ungeberdigen,

heftig hustenden und spuckenden Kindern und auch nur in ihrer nächsten Umgebung (FLÜGGE[6b]), während Stäubcheninfektion, wenn überhaupt (M. NEISSER[7a]), so doch nur unter ganz exzeptionellen Verhältnissen, (etwa bei sehr gewaltsamer Staubaufwirbelung im Krankenzimmer) vorkommen könnte und jedenfalls praktisch keine große Bedeutung hat (vergl. Bd. I, S. 168f.). — Gelegentlich kann auch durch Milch aus Nahrungsmittelgeschäften, in denen ein Diphtheriefall vorgekommen ist, die Ansteckung vermittelt werden. — Als Eintrittspforten der Infektion kommt praktisch neben den oberen Luftwegen (Tonsillen) nur noch die Conjunctiva in Betracht; in seltenen Fällen kommen auch primäre diphtherische Erkrankungen der Vulva sowie Wunddiphtherie vor.

Endlich ist für die Prophylaxe das merkwürdige Verhalten der individuellen Disposition wichtig, indem dieselbe vom 6.—8. Jahre an rasch abnimmt und nach dem 15. Jahre nur sehr gering ist (FLÜGGE[6a]); hiernach sind Kinder besonders zu schützen.

Die Maßnahmen gegen Diphtherie sind in mustergiltiger Weise von C. FRÄNKEL[8] präzisiert worden. In erster Linie stehen die Maßnahmen gegen den Erkrankten selbst bezw. seine infektiösen Ausscheidungsprodukte. Die Schwierigkeiten beginnen schon bei der Erkennung der Fälle, indem Verwechslungen zwischen echter Diphtherie einerseits, Anginen und Scharlachdiphtherie andererseits selbst dem geübten klinischen Beobachter leicht vorkommen können. Aus der seitens der Breslauer Diphtherie-Untersuchungsstation unternommenen Fragebogenstatistik und dem Vergleich der klinischen Notizen mit den bakteriologischen Resultaten ergiebt sich, dass die klinische Frühdiagnose »Diphtherie« nur in 65% der Fälle zutreffend, dagegen in 20% der Fälle irrtümlich und in weiteren 15% der Fälle zweifelhaft war; noch ungünstiger stellte sich das Verhältnis für die rechtzeitige klinische Diagnose »Nicht-Diphtherie«, die nur in 39% der Fälle zutreffend, in 43% zweifelhaft und in 18% direkt irrtümlich war. (M. NEISSER & HEYMANN[9].) Diese Zahlen beweisen am besten, wie notwendig die bakteriologische Untersuchung bei Diphtherie ist; dieselbe erlaubt heutzutage meist schon binnen 6 Stunden ein sicheres Resultat und erfolgt am besten in besonderen Diphtherie-Untersuchungsstationen (M. NEISSER), wie solche jetzt schon in einer größeren Anzahl europäischer und amerikanischer Städte bestehen; Litteratur und Beschreibung der Breslauer Station bei M. NEISSER & HEYMANN[9]; über die musterhafte Organisation der Bekämpfung der Diphtherie in New-York, vergl. bei BIGGS[14], KOLLE[15] und GABRITSCHEWSKY[16].

Ueber bakteriologische Diphtherieuntersuchung und Entnahmeapparat vergl. im Bd. II dieses Handbuchs, Abschnitt »Diphtherie«. Der Betrieb einer Diphtherie-Untersuchungsstation gestaltet sich im Prinzip in der Weise, dass eine Anzahl Depots für Entnahmeapparate (am besten in den Apotheken oder bei den Aerzten selbst) geschaffen werden, von wo dieselben nach erfolgter Entnahme durch die Kontrollstelle (auf telephonische Benachrichtigung hin) abgeholt werden. Die Thätigkeit einer Diphtheriestation lässt sich auch ohne Schwierigkeit auf eine ganze Provinz ausdehnen wie z. B. in Königsberg für Ostpreußen (KRIEGE[35]). Die Entnahmeapparate sind in einer Weise verpackt (besonderer gestempelter Verschluss oder Umschlag u. s. w.), dass ein benutzter Apparat sofort als solcher kenntlich ist, und keinesfalls mit einem unbenutzten verwechselt werden kann. Zweckmäßig werden den Entnahmeapparaten gedruckte Gebrauchsanweisungen und Fragebogen, behufs späterer Verwendung

des statistischen Materials beigegeben. — Die praktische Erfahrung hat gezeigt, dass die Thätigkeit des Untersuchungsamtes (die selbstverständlich vollständig gratis ist) bald sehr populär wird und das Vertrauen der behandelnden Aerzte erwirbt; dies zeigte sich in Breslau einmal dadurch, dass die Zahl der eingesandten negativen mit der Zeit stärker zunahm als die der positiven Fälle, d. h. dass die Aerzte mehr und mehr auch in zweifelhaften Fällen sich bewogen fühlten, die Diagnose durch bakteriologische Untersuchung sicher stellen zu lassen, — ferner auch dadurch, dass die polizeiliche Meldung im Laufe der Zeit immer häufiger auf Grund der bakteriologischen Untersuchung erfolgte. —

Gegenüber dem Einwand, die bakteriologische Untersuchung bei Diphtherie sei überflüssig, indem ja jederzeit die (auch bei Abwesenheit von Diphtherie völlig unschädliche) Serumtherapie sofort eingeleitet werden könne, ist zu erinnern dass diese letztere rein antitoxische (nicht aber baktericide) Therapie die Diphtheriebazillen in den Atmungswegen des Erkrankten keineswegs alteriert, sondern ruhig in infektionstüchtigem Zustande oft noch wochenlang fortbestehen lässt und damit zwar für den Erkrankten selbst, nicht aber für seine Umgebung einen Schutz bedeutet; ja selbst für die mittelst prophylaktischer Serumeinspritzung geschützten Kinder der Umgebung kann ein solcher Patient bezw. seine Ausscheidungsprodukte später noch gefährlich werden, indem sowohl die im Rekonvaleszenten persistierenden als auch die in der Wohnung verstreuten Diphtheriebazillen weit länger ihre Vitalität und Virulenz bewahren können als die durch die Anwendung des Serums bei Gesunden erzielte rein passive Immunität dauert (Flügge[6c]); erst die auf Grund der bakteriologischen Untersuchung bewirkten Isolierungs- und Desinfektionsmaßregeln vermögen die Weiterverbreitung der Infektion in wirksamer Weise zu verhindern. Selbstverständlich schließen diese Erwägungen nicht aus, dass bei begründetem klinischem Verdacht sofort die Serumtherapie begonnen werde, ohne das Resultat der bakteriologischen Untersuchung abzuwarten; jedenfalls muss dieselbe aber nachträglich erfolgen.

Der Erkrankte ist nach Möglichkeit zu isolieren, am besten in einem Hospital, — in der eigenen Wohnung nur dann, wenn wenigstens ein eigenes Zimmer für den Kranken vorhanden ist und jeder Kontakt mit Kindern absolut ausgeschlossen ist. Zweckmäßige populäre Belehrungen über das Verhalten der Angehörigen und Hausgenossen bei einem Diphtheriefall, insbesondere vor Ankunft des Arztes, vergl. bei Thiele[10]. Während der ganzen Dauer der Erkrankung ist auf Unschädlichmachung der infektiösen Ausscheidungen des Kranken und der damit infizierten Gebrauchsgegenstände (Ess- und Trinkgeschirr, Bett- und Leibwäsche, Hand- und Taschentücher, Spielzeug) Bedacht zu nehmen. Die spezifische Serumtherapie — wenn sie auch, wie gesagt, die Lebensfähigkeit und Virulenz des Erregers selbst nicht direkt beeinflusst — hat doch indirekt für die Prophylaxe Nutzen, indem sie den Krankheitsverlauf abkürzt und damit die Bildung und Ausstoßung infektiösen Materials (Pseudomembranen u. s. w.) beschränkt. Daneben sollte aber auch nach Möglichkeit in allen Fällen eine energische antiseptische örtliche Behandlung versucht werden; am wirksamsten ist die Behandlung mit der aus 4% Eisenchlorid, Alkohol und Toluol zusammengesetzten Löfflerschen[11] Flüssigkeit, oder nach Escherisch[12] mittelst Sublimat (in Form von Spray oder durch Auswischen des Rachens mit in Sublimat getränkten Schwämmen); letzterer Autor sah daneben auch von reichlichen Spülungen mit Borsäure oder Thynol-

lösungen, Kalkwasser u. s. w. günstige lokale Resultate. Neben diesen Versuchen zur Beschränkung der infektiösen Sekrete an ihrer Bildungsstätte selbst, ist dann selbstverständlich auf sorgfältige Desinfektion aller infizierten Gegenstände des Krankenzimmers (durch Auskochen oder Einlegen in Sublimat- oder Kresollösungen) während der ganzen Dauer der Isolierung zu halten; Spielzeug darf aus dem Krankenzimmer überhaupt nicht entfernt werden, bevor die ordnungsmäßige Schlussdesinfektion stattgefunden hat. — Eine sehr nachahmenswerte Kontrolle besteht in Boston (Durgin[13]), um die Isolierung diphtheriekranker Schulkinder in der eigenen Wohnung, mit Rücksicht auf die gerade in diesem Milieu drohenden Gefahren der Weiterverbreitung der Ansteckung, zu kontrollieren; diese Kontrolle erfolgt durch den beamteten Schularzt, der bei genügend befundener Isolierung die Wohnung durch Anheften einer Karte als infiziert kenntlich macht, — bei ungenügenden hygienischen Verhältnissen aber die Ueberführung des Patienten ins Hospital veranlasst. — Bezüglich der Dauer der Isolierung muss prinzipiell die Forderung aufgestellt werden, dass der Patient so lange isoliert bleiben soll, bis die (mindestens einmalige, besser wiederholte) bakteriologische Untersuchung seiner Nasen- und Rachenorgane das Freisein von Diphtheriebazillen ergeben hat. Die Erfüllung dieser Forderung, die schon 1890 von Roux[17], 1899 auf dem Budapester Kongress durch die deutsche Kommission[18] nachdrücklich erhoben wurde, stößt nun allerdings in der Praxis öfters noch auf gewisse Schwierigkeiten, insbesonders im Hinblick auf die zuweilen außerordentlich langdauernde Existenz von Diphtheriebazillen bei Rekonvaleszenten und Genesenen; die beste Lösung wäre die Errichtung besonderer Rekonvaleszentenstätten in Angliederung an die Spitäler (Dechampes[19], C. Fränkel[8], Netter[21]).

Immerhin ist die oben genannte Anforderung in einer Reihe von Fällen schon im vollen Umfang zur praktischen Anwendung gekommen, so z. B. im Züricher Kinderspital (Glücksmann[20]); insbesondere ist ferner die seitens der Medizinalabteilung des Kgl. Preuß. Kriegsministeriums 1898 erlassene »Anleitung zur Diphtherie-Diagnose«[21] (vergl. auch bei Mulert[22]) zu erwähnen, nach welcher Diphtherie-Rekonvaleszenten nicht früher aus dem Lazarett entlassen werden dürfen, als bis die dreimal wiederholte mikroskopische und kulturelle Untersuchung stets negativ geblieben ist. Unter Verhältnissen, wo diese Anforderungen in ihrer ganzen Strenge nicht durchführbar sind, empfiehlt sich am meisten das in New-York geübte Verfahren (Biggs); daselbst werden denjenigen Personen, die nach überstandener Diphtherie noch Bazillen in sich bergen — bezw. wenn es sich um ein Kind handelt, dessen Eltern — gedruckte Formulare (Text bei Gabritschewsky) seitens des beamteten Arztes eingehändigt, in denen sie auf die seitens der latenten Keime drohenden Infektionsgefahren aufmerksam gemacht und zu möglichster Isolation im eigenen Haushalt und ganz besonders zur Zurückhaltung im Verkehr mit Kindern dringend ermahnt werden; außerdem bestehen Spezialbestimmungen für Kinder, die ohne Bescheinigung eines negativen Untersuchungsergebnisses in keinem Falle zum Schulbesuch oder in irgend welche sonstige Versammlung von Kindern (Impfstunden u. s. w.) zugelassen werden, — sowie für Lehrer (und andere Personen, die berufsmäßig mit Kindern zu thun haben), die ihre Beschäftigung nicht wieder aufnehmen dürfen bis sie frei von Diphtheriebazillen sind. Eine solche relative Isolierung des Bazillenträgers im eigenen Haushalt ist bei einigem Verständnis und gutem Willen sehr wohl

ausführbar; die zu beobachtenden Vorsichtsmaßregeln wären dieselben wie bei Tuberkulose und Lepra (vergl. daselbst); mit Recht erwartet COBBETT[3c] viel von der Beihilfe und Einsicht der Gesellschaft selbst, die zu diesem Zwecke eine geeignete Belehrung empfangen muss, wie das z. B. in New-York durch mehrsprachige Plakate und massenhaft gratis verteilte Zirkulare erfolgt. — Ueber die Resultate der Versuche, durch antiseptische Gurgelwässer, Pinselungen u. dgl. die Diphtheriebazillen beim Rekonvaleszenten rascher zum Verschwinden zu bringen, sind die Ansichten geteilt (PRIP[1], NEISSER[7b]); NAETHER[23] schlägt vor (auf Reagenzglasversuche gestützt) zunächst durch Gurgelung mit 1proz. Ammoniumkarbonatlösung die den Bazillen anhaftende schützende Schleimhülle zu lösen und darauf die Abtötung der Keime mit 10proz. Wasserstoffsuperoxydlösung zu bewerkstelligen. Vielleicht bewährt sich die von MARTIN[37] vorgeschlagene lokale Anwendung eines baktericiden Diphtherieserums.

Ebensogroße Sorgfalt wie beim Rekonvaleszenten ist auch bei den Angehörigen sowie sonstigen Personen aus der nächsten Umgebung des Diphtheriekranken auf die bakteriologische Untersuchung zu legen. Es sind eine ganze Reihe von Epidemieen bekannt, in denen die ausschließlich auf den Erkrankten und seine Ausscheidungsprodukte gerichteten Maßnahmen (Isolierung und Desinfektion) trotz sorgfältigster Durchführung doch durchaus ungenügend waren, um die Weiterverbreitung der Ansteckung zu verhindern, während dies sofort gelang, nachdem durch bakteriologische Untersuchung sämtlicher scheinbar gesunder Personen aus der Umgebung der Erkrankten die latenten Fälle ermittelt und in geeigneter Weise isoliert worden waren; vergl. Beispiele von Familien-Epidemieen bei WILLIAMS[25] und E. NEISSER[5], von Schul-Epidemieen bei FIBIGER[26], COBBETT[3b] und eine Reihe von Fällen aus Russland bei GABRITSCHEWSKY; bei letzterem Autor auch Referate über Epidemieen in Truppenteilen (aus Skandinavien und Frankreich), wo in mehreren Fällen die Zahl der latenten (»larvierten«) Diphtherieen auf nahezu 20% der untersuchten Personen stieg! Wenn vorläufig die allgemeine Durchführung der Untersuchung der gesamten nächsten Umgebung des Diphtheriekranken in der Praxis noch auf Schwierigkeiten stoßen sollte, so muss dieselbe jedenfalls unbedingt für alle die Fälle gefordert werden, in denen ein dringender Verdacht besteht, sei es auf Grund epidemiologischer Erwägungen (Ammen, Kindermädchen, Geschwister, die im gleichen Bett schlafen!) oder auf Grund klinisch suspekter, wenn auch leichtester Symptome, als Schnupfen (Nasendiphtherie), Heiserkeit (chronisches Rachendiphtheroïd), leichte Angina! Ferner sind bei Ausbruch von Diphtherie in öffentlichen Anstalten (Schulen, Pensionate, Asyle, Kasernen) stets Massenuntersuchungen vorzunehmen und die als Infektionsträger ermittelten Personen zu isolieren; ist eine Schule wegen epidemischen Auftretens von Diphtherie geschlossen gewesen, so sollen vor der Wiedereröffnung sämtliche zurückkehrenden Schüler bakteriologisch untersucht und die »Bazillenträger« vom Schulbesuch ausgeschlossen werden. Für solche Massenuntersuchungen bewähren sich vortrefflich leichte billige Holzspatel, deren jedes ausschließlich für eine Person Verwendung findet und nachträglich sofort verbrannt wird (erhältlich z. B. bei Ad. Krauth in Hamburg für 10 Mark pro 1000 Stück). Unter allen Umständen darf dem von Diphtherie Genesenen und seinen scheinbar gesunden Geschwistern der Schulbesuch nicht wieder gestattet werden, bis die

bakteriologische Untersuchung ein negatives Ergebnis geliefert hat (WASSERMANN[27]).

Von besonderer Wichtigkeit sind endlich regelmäßige Untersuchungen aller Insassen bezw. jedes neu eintretenden Falles in Kinderhospitälern (MÜLLER[28]) und insbesondere in Masern- und Scharlachabteilungen; GARRAT & WASHBOURN[29] sahen nach regelmäßiger Durchführung dieser Maßregel im »London Fever Hospital« postskarlatinöse Diphtherie fast niemals mehr auftreten.

Besondere Erörterung beansprucht noch die Frage der polizeilichen Meldung der Diphtheriefälle. Für klinisch ausgeprägte Diphtheriefälle kann natürlich kein Zweifel an der Meldepflicht bestehen; insbesondere ist zu betonen, dass »Krup« genau ebenso unter die Meldepflicht fallen müsste wie Diphtherie. Ob es dagegen zweckmäßig wäre, die Meldepflicht auch auf die leichtesten (klinisch nicht als solche imponierenden) oder gar auf die latenten Fälle auszudehnen, erscheint mindestens zweifelhaft, da zu befürchten steht (M. NEISSER & HEYMANN[9]), dass unter solchen Umständen die behandelnden Aerzte (um den unvermeidlichen Scherereien der Meldung und obligatorischen Schlussdesinfektion zu entgehen) von der bakteriologischen Diagnose dieser Fälle weniger Gebrauch machen und solche Fälle einfach als leichte Anginen diagnostizieren und behandeln würden; das würde aber einen gewaltigen Rückschritt sowohl für die statistische Erkenntnis als für die Prophylaxe der Diphtherie bedeuten; denn selbstverständlich würde sich die Familie in solchen leichtesten Fällen, wenn nicht die autoritativ festgestellte Diagnose Diphtherie vorliegt, zu keinerlei umständlichen prophylaktischen Maßnahmen verstehen. Berücksichtigt man andererseits, dass für solche latente (sich oft über Wochen und Monate hinziehende) Fälle die seitens der amtlichen Desinfektionsanstalt ausgeführte Schlussdesinfektion wirklich weit weniger wichtig ist als eine während des ganzen Verlaufes des Falles sorgfältig vorgenommene Unschädlichmachung der Sekrete und der damit infizierten Gegenstände und als eine genaue Befolgung der ärztlichen Verhaltungsvorschriften seitens des Patienten, — bedenkt man endlich, dass gerade bei Diphtherie (wo das Contagium meist nur an der allernächsten Umgebung des Kranken und nicht einmal im ganzen Krankenzimmer haftet) bei Beobachtung aller dieser Vorsichtsmaßregeln während des ganzen Krankheitsverlaufs auch eine ausreichende Schlussdesinfektion sehr wohl unter Aufsicht des behandelnden Arztes mittelst relativ sehr einfacher Mittel und ohne Anwendung der Formalinmethode (oder event. mit fakultativer Anrufung der Hilfe der Desinfektionsanstalt) möglich ist, — so hat man wahrlich keine Ursache, pedantisch auf einer allgemeinen polizeilichen Meldepflicht für latente Fälle zu bestehen, mit der man das gewünschte Ziel doch nicht erreichen würde. Die Sache liegt hier ganz so wie bei Tuberkulose; in beiden Fällen muss die Meldung dann verlangt werden, wenn der betr. Fall gemeingefährlich ist, d. h. unter Berücksichtigung der für Diphtherie speziell geltenden Umstände, wenn es sich um Personen handelt, die mit Kindern viel in Berührung kommen (Schulkinder, Lehrer, Kindergärtnerinnen, Dienstmädchen u. s. w.). Zweckmäßig ist die Einführung besonderer vom behandelnden Arzt auszufüllender Meldescheine für die Schule (STEINHARDT[34]). — Vielleicht ließe sich die Frage der Meldepflicht in der Weise lösen, dass es dem Arzt freisteht, jeden konstatierten oder verdächtigen Fall der Behörde entweder direkt oder durch Vermittlung der bakteriologischen Untersuchungsanstalt anzuzeigen (M. NEISSER[7b]).

Bezüglich der individuellen Prophylaxe sei zunächst auf die prophylaktische Anwendung des Diphtherie-Heilserums bei

Angehörigen und sonstigen besonders exponierten Personen (vergl. über günstige Erfolge auf Masern- und Scharlachabteilungen bei K. Kraus[30]) hingewiesen (vergl. Bd. IV); für Arme sollte das Serum gratis abgegeben werden (wie das z. B. in Aegypten geschieht). Die Herstellung und der Vertrieb des Serums sind staatlich zu überwachen; vergl. über deutsche Verhältnisse den Bericht von Dönitz[31]. Häufig ist es, besonders in wohlhabenden Familien, üblich, die Geschwister des erkrankten Kindes aus dem Hause, zu einer befreundeten Familie u. s. w. zu senden; doch sollte dieser Wohnungswechsel nur nach gründlicher Desinfektion der Kleider und nach negativem Ausfall der bakteriologischen Untersuchung gestattet sein, da sonst auf diese Weise leicht Verschleppungen der Infektion zustande kommen. Für die individuelle Prophylaxe kommen außerdem in Betracht: sorgfältige Pflege der Mund- und Rachenorgane (Clemens[36]) event. Nasenrachenspülung, Beseitigung hohler Zähne (Veeder[32]) und abnormer Krypten in den Tonsillen (Breitung[33]), in denen sich Diphtheriebazillen besonders fest einnisten. Erwachsene sollten Kinder nie auf den Mund küssen. Bei jedem unbestimmten Unwohlsein der Kinder, insbesondere bei Vorhandensein von Halserscheinungen, ist stets an die Möglichkeit einer Diphtherieerkrankung zu denken und der Arzt zuzuziehen.

Litteratur.

[1] Prip, Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36, S. 283. — [2] Kober, ebd., 1899, Bd. 31, S. 433. — [3a] Cobbett, Journ. of hyg., vol. 1, p. 235. — [3b] Ders., ibid., p. 228. — [3c] Ders., Edinburgh med. journ., 1900, June. — [4] E. Neisser & Kahnert, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 33. — [5] E. Neisser, ebd., 1902, Nr. 40. — [5a] Cuno, Dtsch. med. Woch., 1902, Nr. 43. — [6a] Flügge, Zeitschrift f. Hyg., 1894, Bd. 17, S. 401. — [6b] Ders., ebd., 1899, Bd. 30, S. 107. — [6c] Ders., »Grundriss der Hygiene«, 5. Aufl., S. 628, Leipzig 1902 (Veit). — [7a] M. Neisser, Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27. — [7b] Ders., Hyg. Rundschau, 1903, Nr. 14. — [8] C. Fränkel, Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 40/41. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., 1897, 96. — [9] M. Neisser & Heymann, Klin. Jahrb., 1899, Bd. 7. — [10] Thiele, Vorbeugungs- u. Verhaltungsmaßregeln bei Diphtherie«, München (Seitz & Schauer) 1896, 50 Pf. — [11] Löffler, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1894, Bd. 16, S. 955. — [12] Escherich, Wiener klin. Woch., 1893, Nr. 7/10. — [13] Durgin, Boston med. and surg. journ., 1896, vol. 134, p. 360. — [14] Biggs, Brit. med. journ., 1894, vol. 2, p. 360. — [15] Kolle, Zeitschr. f. Hyg., 1895, Bd. 19, S. 139. — [16] Gabritschewsky, ebd., 1901, Bd. 36, S. 45. — [17] Roux, Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 46. — [18] Deutsche Kommission, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1894, Bd. 16. — [19] Dechampes, Rev. d'hyg. et police sanit., t. 15, p. 241. — [20] Glücksmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26. — [21] ref. Hyg. Rundsch., 1897, Nr. 14. — [22] Mulert, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 36. — [23] Naether, Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1900, S. 241. — [24] Netter, Sem. méd., 1897, Nr. 46. — [25] Williams, Boston med. and surg. journ., 1896, vol. 135, p. 582. — [26] Fibiger, Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 35/38. — [27] Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., 1895, Bd. 19. — [28] Müller, Jahrb. f. Kinderheilk., 1896, Nr. 1. — [29] Garrat & Washbourn, Brit. med. journ., 1899, 15. April. — [30] H. Kraus, Prager med. Woch., 1900, Nr. 19. — [31] Dönitz, Klin. Jahrb., 1899, Bd. 7. — [32] Veeder, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 30, S. 265. — [33] Breitung, Deutsche Med.-Zeitg., 1896, Nr. 57. — [34] Steinhardt, Zeitschr. f. Schulgesundheitspfl., 1900, Nr. 1. Vergl. auch E. v. Behring, »Diphtherie«, Bd. 2 der »Bibliothek v. Cola«. Berlin (Hirschwald) 1901. — [35] Kriegl, Vierteljahrsschr. f. ger. Med., 1902, S. 179. — [36] Clemens, Allg. med. Centralztg., 1889, Nr. 29/30. — [37] Martin, C. r. soc. biol., 1903, t. 55, Nr. 17.

V. Epidemische Genickstarre (Cerebrospinalmeningitis).

Der Erreger des Meningococcus intracellularis (vergl. Bd. II) dringt in den menschlichen Körper hauptsächlich durch die Nasenschleimhaut, vielleicht auch durch die Tonsillen ein. Als Infektionsquellen sind zu nennen: in erster Linie das infektiöse Nasensekret des Erkrankten, sowie die damit beschmutzten

Gegenstände (Taschentücher); doch auch die übrigen Se- und Exkrete des Kranken sind in der Praxis vorsichtshalber immer als infektiös anzusehen und demgemäß zu behandeln; ist es doch in neuerer Zeit mehrmals gelungen (Jäger[1], Sanitätsbericht über die preußische Armee 1898/99[4]) den Meningococcus im Harn der Patienten nachzuweisen. Ferner ist der echte Meningococcus mit aller Sicherheit auch im Nasensekrete solcher gesunder bezw. nur leicht erkrankter (Schnupfen!) Personen nachgewiesen worden, die mit Meningitiskranken bezw. infektiösem Material zu thun hatten (vergl. bei Jäger[1], sowie Bd. I, S. 149). Endlich ist der Erreger auch im trockenen Fußbodenstaub (Jäger[2]) von infizierten Kasernen nachgewiesen. Es können also sehr zahlreiche Infektionsquellen in Betracht kommen, um so mehr als die Tenazität des Erregers sehr bedeutend ist und als derselbe nachgewiesenermaßen in trockenem Zustand verstäubbar und durch schwächste Luftströme, wie sie im Inneren von Wohnungen in Betracht kommen, transportierbar ist (M. Neisser[5]). Diese Verbreitung des Erregers in der Außenwelt erklärt genugsam die häufig vorkommenden sporadischen Fälle; dieselben betreffen offenbar Individuen, die gegenüber den in Staub u. s. w. vorkommenden (und wahrscheinlich mit der Zeit abgeschwächten) Meningokokken eine besonders hohe Empfindlichkeit besitzen, während die meisten Menschen gegenüber diesen verstreuten Erregern nur wenig empfänglich sind.

Praktisch ist wichtig, dass für Epidemieen von Cerebrospinalmeningitis jedenfalls nicht eine ubiquitäre Infektion angenommen werden kann, sondern dass auch hier der erkrankte Mensch selbst, bezw. seine nächste Umgebung die Infektionsquelle bildet; stammen doch alle die Befunde von Meningokokken in Sekreten Gesunder bezw. im Staub immer nur aus der Umgebung der Erkrankten! Hiernach ergiebt sich als Basis der Prophylaxe in erster Linie möglichst frühzeitige Erkennung, Anzeige und Isolierung der Fälle. Für die rechtzeitige sichere Diagnose (die vom klinischen Standpunkt aus allein große Schwierigkeiten macht) ist die Lumbalpunktion von großem Werte. Selbstverständlich muss gesetzliche Anzeigepflicht angestrebt werden. Jeder Fall von Cerebrospinalmeningitis ist sofort in sorgfältigster Weise zu isolieren, am besten in einem Isolierpavillon, — im Hause nur dann, wenn für den Kranken ein eigenes Zimmer und ein geprüfter Krankenwärter vorhanden ist. Im Krankenzimmer ist insbesondere jede Verstreuung und Eintrocknung der infektiösen Nasen- und Mundsekrete zu verhindern; nie dürfen dieselben auf den Fußboden entleert werden; die gebrauchten Taschentücher, sowie sonstige Leib- und Bettwäsche sind sogleich im Krankenzimmer selbst mittelst 2promill. Sublimatlösung zu desinfizieren; mit der gleichen Lösung ist auch der Fußboden täglich feucht aufzuwischen. Staubentwicklung muss aufs peinlichste vermieden werden. Die Personen, welche mit dem Kranken in Berührung waren (Angehörige, Stubengenossen), sind sorgfältig zu beobachten und bei verdächtigen Erscheinungen (Schnupfen) so lange isoliert zu halten, bis die bakteriologische Untersuchung ein negatives Resultat ergiebt. Behufs Verhütung von Autoinfektion, seitens der in ihrer Nasenhöhle eventuell vorhandenen Meningokokken, sollen alle Personen aus der Umgebung des Erkrankten (z. B. in einer Kaserne sämtliche Mannschaften) täglich antiseptische Ausspülungen von Mund- und Nasenhöhle vornehmen.

Die Wohnungsdesinfektion ist in sorgfältigster Weise zu vollziehen; zunächst mit Formalin; daneben aber ist — mit Rücksicht darauf, dass

infektiöses Sekret am Boden in dickeren Borken angetrocknet sein könnte oder dass gar vielleicht Meningokokken in die Fugen und Ritzen des Fußbodens eingedrungen sind, der Fußboden mit 2 promill. Sublimatlösung vollständig zu überschwemmen und demnächst energisch abzuscheuern, damit die desinfizierende Lösung möglichst tief in alle Undichtigkeiten eindringt; Matratzen sind im Dampf, Bett- und Leibwäsche mit Sublimat zu desinfizieren. In Lokalitäten, in denen die Krankheit epidemisch verbreitet war, und wo demgemäß eine weitgehende Ausstreuung des Infektionsmaterials befürchtet werden muss (Kasernen), wird es sich empfehlen, zur Verhütung eines erneuten Ausbruchs der Infektion während längerer Zeit regelmäßig den Fußboden mit Sublimatlösung abscheuern zu lassen; die Kosten dieser prophylaktischen Desinfektion sind sehr geringe. — Ueber Bekämpfung der Seuche in militärischen Verhältnissen vergl. die Monographie JÄGERS[3].

Litteratur.

[1] JÄGER, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 29. — [2] Ders., ebd., 1894, S. 409. — [3] Ders., »Die Cerebrospinalmeningitis als Heeresseuche«, 1901. »Bibliothek v. Cola«, Bd. 9 (Berlin, Hirschwald). — [4] Sanitätsbericht üb. d. kgl. preuß. Armee 1898/99. Berlin (Mittler) 1902. — [5] M. NEISSER, Zeitschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27.

VI. Mumps. (Epidemische Ohrspeicheldrüsenentzündung.)

Der Erreger dieser hauptsächlich bei kleinen Kindern und andererseits beim Militär epidemisch auftretenden Infektion ist unbekannt. Die natürliche Uebertragung der Infektion erfolgt zweifellos durch die infektiösen Exkrete der oberen Luftwege vermittelst Kontakt- und Tröpfcheninfektion. Wenn auch die Krankheit im allgemeinen harmlos ist, so haben sich doch insbesondere erwachsene Männer vor derselben zu hüten, wegen der häufig auftretenden Komplikation mit Orchitis. Die Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen sind daher besonders beim Militär streng durchzuführen. Bei Kindern wird man im allgemeinen die Verhältnisse ebenso beurteilen wie bei Masern, dabei jedoch nicht verfehlen, den erwachsenen männlichen Mitgliedern der Familie die Notwendigkeit individueller Prophylaxe einzuschärfen. Mumpskranke Kinder sind während der Dauer von 3 Wochen, vom Beginn der Parotisschwellung an gerechnet, vom Schulbesuch auszuschließen.

VII. Keuchhusten (Pertussis).

Der Erreger dieser, fast ausschließlich im Kindesalter vorkommenden und sehr ansteckenden Infektionskrankheit ist, trotz vieler darauf gerichteter Forschungen, bisher noch nicht sicher bekannt. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, dass derselbe in der Schleimhaut der Respirationswege lokalisiert ist und durch Kontakt- und Tröpfcheninfektion, wahrscheinlich auch durch gemeinsames Ess- und Trinkgeschirr, verbreitet wird, wobei die Eintrittspforte immer in den oberen Atmungswegen zu suchen ist. Wahrscheinlich ist die Tenazität des Erregers in der Außenwelt nur gering. Die Krankheit ist sehr langwierig und dehnt sich oft über mehrere Wochen aus; dieser Umstand erschwert ungemein alle prophylaktischen Maßregeln, falls man nämlich, wie das bisher allgemein geschah, annehmen muss, dass der Erkrankte so lange infektiös ist als noch Hustenanfälle bestehen. Neuerdings behaupten nun aber WEILL & PÉHU[1], dass der Keuchhusten nur im Stadium catarrhale, dagegen nicht mehr im Stadium convulsivum infektiös sei; von 93 (nichtimmunen) Kindern, die

mit 15 an Keuchhusten erkrankten und im Stadium convulsivum befindlichen Kindern zusammengebracht wurden, erkrankte kein einziges. Falls diese Beobachtungen sich auch anderwärts bestätigen, so würde dadurch die Prophylaxe des Keuchhustens ungemein vereinfacht. Bis zur völligen Klärung der Frage wird man unterdessen jedoch besser thun, die Erkrankten bis zur völligen Genesung, d. h. wenn keine Hustenanfälle mehr bestehen, nach Möglichkeit zu isolieren (Vermeidung von Küssen, gemeinsamem Ess- und Trinkgeschirr u. s. w.) und jedenfalls erkrankte Schulkinder während dieser Zeit (und mindestens 6 Wochen) vom Schulbesuch fernhalten. In Zeiten, in denen Keuchhustenfälle gehäuft auftreten, ist im Interesse individueller Prophylaxe jeder unkontrollierbare Verkehr mit fremden Kindern zu verhindern. Auch obligatorische Anzeige, sowie Bekanntmachung der vorkommenden Keuchhustenfälle an die Eltern der Schulkinder, ist anzustreben, damit dieselben wissen, wo die Ansteckungsgefahr vorhanden ist und ihre Kinder davor bewahren können. Sehr empfehlenswert ist die im Kanton Zürich[2] geltende Vorschrift, wonach jeder Arzt, der keuchhustenkranke Kinder zur raschen Erholung aufs Land schickt (wie das vielfach üblich), verpflichtet ist, von dieser Maßregel amtliche Anzeige zu erstatten, damit der am Bestimmungsorte befindliche Arzt die erforderlichen Maßregeln treffen kann.

Litteratur.

[1] Weill & Péhu, La sem. méd., 1901, Nr. 49. — [2] Veröffentl. d. Kaiserl. Gesundheits-Amtes, 1899, Nr. 9.

VIII. Influenza (Grippe).

Der Influenzabacillus (vergl. Bd. III) wird ausschließlich von Mensch zu Mensch, und zwar hauptsächlich durch die beim Husten verspritzten feinsten Tröpfchen, sowie selbstverständlich auch durch direkten Kontakt (Küssen), verbreitet; Uebertragung durch indirekten Kontakt wäre zwar denkbar (Benutzung des gleichen Taschentuches oder Trinkglases), ist jedoch — im Hinblick auf die außerordentlich geringe Widerstandsfähigkeit des Erregers in der Außenwelt — unwahrscheinlich und tritt jedenfalls gegenüber der dominierenden Rolle der direkten Uebertragung durch Tröpfcheninfektion vollständig zurück. Der Infektionsstoff existiert ausschließlich in der unmittelbaren Umgebung des Erkrankten; Verbreitung durch Luftströmung im Freien, wie man wohl bei dem pandemischen Auftreten der Influenza zunächst von mancher Seite anzunehmen geneigt war, existiert nicht (vergl. Bd. I, S. 177f.). — Amtliche Maßregeln kommen bei der ungeheuren Verbreitung, sowie bei der Schwierigkeit der klinischen Diagnose in vielen leichten Fällen, nicht in Betracht; Desinfektion erübrigt sich ebenfalls vollständig, weil der Erreger so wie so in der Außenwelt sehr rasch abstirbt. Die individuelle Prophylaxe stößt ebenfalls auf große Schwierigkeiten, wenigstens innerhalb einer größeren Influenzaepidemie mit ihren ungezählten und meist unkontrollierbaren Infektionsgelegenheiten, besonders seitens der ambulanten Fälle. Immerhin wäre schon viel gewonnen, wenn jeder Hustende die einfache von Flügge[1] für Tuberkulöse (vergl. daselbst), angegebene Regel beobachten wollte, beim Husten sich auf Armlänge von seiner Umgebung entfernt zu halten und das Taschentuch vor den Mund zu halten. Für die Gesunden kommen daneben als prophylaktische Maßregeln in Betracht: Vermeidung von Erkältungen, sowie antiseptische Mund- und Nasenspülungen; Breitung[2] empfiehlt Inhalationen von Salmiak mit

Eucalyptusöl (?). — Alte und schwächere Leute haben die für sie besonders gefährliche Influenza und ihre bösartigen Komplikationen (Pneumonie u. s. w.) besonders zu fürchten; die wirksamste individuelle Prophylaxe besteht dann darin, dass sie sich möglichst von allem Verkehr (und den damit notwendig verbundenen Infektionschancen) zurückziehen; dass dieses Verhalten, bei strenger Durchführung, selbst inmitten der größten Epidemie wirksam vor der Ansteckung zu schützen vermag, lehren die von SCHMID[3] angeführten Beispiele geschlossener Anstalten (Klöster), die von der Infektion verschont blieben.

Litteratur.

[1] FLÜGGE, Zeitschr. f. Hyg., 1902, Bd. 38. — [2] BREITUNG, Deutsche Medizinal-Ztg., 1899, S. 325. — [3] SCHMID, »Die Influenza in der Schweiz in d. J. 1889—1894«. Bern 1896 (Schmid & Francke).

Infektionskrankheiten mit Verbreitung durch Dejekte und durch Trinkwasser.

IX. Cholera asiatica.

Die wichtigsten Infektionsquellen sind die Dejekte des Erkrankten, in denen die Choleravibrionen in ganz ungeheuren Mengen ausgeschieden werden; im Erbrochenen finden sich die Erreger nur selten, und die übrigen Se- und Exkrete kommen gar nicht in Betracht. Die Ausscheidung von Choleravibrionen mit den Dejekten kann sich noch wochenlang (von KOLLE[1] bis zu 48 Tagen beobachtet) in die Rekonvaleszenz und nach scheinbar völliger Genesung fortsetzen. Endlich kommen Choleravibrionen (jedoch nur in Zeiten von Choleraepidemieen) auch ziemlich häufig in Dejekten scheinbar völlig gesunder Personen vor, ohne dass das klinische Bild einer Choleraerkrankung bei diesen Personen weder vor noch nach der Untersuchung aufgetreten zu sein braucht; diese »Choleraträger«, die übrigens in der Regel nur in der Umgebung eines (auch klinisch ausgeprägten) Cholerafalles vorkommen, sind für die Verbreitung der Seuche von größter Bedeutung, da sie den Cholerakeim in völlig unkontrollierbarer Weise überallhin verschleppen können.

Einzige Eintrittspforte der Infektion ist der Dünndarm; die Erreger werden stets mit dem Munde aufgenommen.

Für die Uebertragung der Infektion kommen folgende Wege in Betracht:

1. Kontaktinfektion; teils auf direktem Wege durch Berührungen des Kranken oder seiner Dejekte und darauffolgende (oft ganz unbewusste) Berührung des eigenen Mundes, — teils indirekt durch die infizierte äußere Umgebung des Kranken, insbesondere durch infizierte Wäsche; auf letzterem Wege kann die Infektion unter Umständen über weite Strecken verschleppt werden. Die Kontaktinfektion erzeugt eine ganz charakteristische Form der Epidemie (Kontaktepidemie); indem von den erstergriffenen Kranken aus zunächst die nächsten Angehörigen, dann Nachbarn und andere Leute, die mit den Patienten in Berührung gekommen waren, die Ansteckung acquirieren, entstehen kleine Gruppen von aufeinanderfolgenden Fällen, innerhalb deren sich der Zusammenhang oft ganz zweifellos in der oben geschilderten Weise aufdecken lässt. Die graphische Darstellung der Gesamtepidemie zeigt

ein relativ langsames, staffelförmiges Ansteigen der Kurven, und meist zu nur mäßiger Höhe.

2. Ein ganz anderes Verhalten zeigen die durch Trinkwasserinfektion vermittelten Epidemieen; indem hier eine gemeinsame Infektionsgelegenheit gleichzeitig für zahlreiche Personen vorhanden ist, denen sonst jede gemeinsame Beziehung abgeht, entsteht ein explosionsartiger Massenausbruch der Epidemie, und die graphische Darstellung der Gesamtepidemie zeigt ein unvermitteltes steiles Aufschnellen der Kurve zu beträchtlicher Höhe. Die Trinkwasserinfektion ist entweder eine allgemeine (Wasserversorgung einer ganzen Stadt) oder nur lokaler Natur (Brunnen, Tümpel); in letzterem Falle machen sich Massenausbrüche von Krankheitsfällen nur in dem begrenzten Versorgungsbezirk der infizierten Wasserbezugsstelle geltend, während in den übrigen Teilen des verseuchten Gebietes die Cholera nur als Kontaktepidemie herrscht. — Die Wasserinfektion kommt dadurch zustande, dass Choleradejekte infolge mangelhafter Vorkehrungen zur Beseitigung der Abfallstoffe ins Wasser gelangen; nicht nur vermögen sich die Choleravibrionen im Wasser bis zu drei Monaten zu erhalten (vergl. Bd. I, S. 195), sondern unter gewissen Umständen, wenn genügende Mengen organischen Materiales zur Verfügung stehen (an Flussufern, in der Nähe von Kanalausläufen, bei Anwesenheit reichlicher schwimmender Pflanzenteile) kann auch eine Vermehrung des Erregers im Wasser stattfinden, wie das wahrscheinlich im endemischen Gebiete der Cholera, in Ostindien, der Fall ist. Unter diesen Verhältnissen kann das Wasser für Cholera nicht bloß als Vehikel der Uebertragung, sondern geradezu als Infektionsquelle bezeichnet werden. Nicht nur für die Allgemeinheit, sondern auch für das betroffene Individuum ist die Trinkwasserinfektion ganz besonders verhängnisvoll, indem der mit dem Wasser aufgenommene Keim sehr rasch den Magen passiert und in den Dünndarm gelangt und hier sehr viel leichter eine Infektion auslöst, als nach anderweitig erfolgter Aufnahme (FLÜGGE[21]); auch ist erfahrungsgemäß die Mortalität der durch Trinkwasserinfektion erzeugten Cholera eine höhere (R. KOCH[3]); vielleicht erklärt sich das durch die größere Menge der aufgenommenen Keime.

3. Auch durch Nahrungsmittel kann der Cholerakeim verbreitet werden, sei es dass dieselben durch Kontakte, Fliegen oder verseuchtes Wasser infiziert sind; letzteres kommt insbesondere für Gemüse (Waschen in verdächtigem Wasser) und Milch (Spülung der Milchgefäße oder selbst betrügerischer Zusatz verdächtigen Wassers) in Betracht und die auf solche Weise vermittelten Epidemieen können dann einen ähnlichen Charakter annehmen, wie bei lokaler Trinkwasserinfektion. Meist aber verläuft die durch Nahrungsmittel verursachte Infektion unter dem Bilde einer Kontaktepidemie; die Gefahr dieser Art von Infektion ist aber um so größer, als die Einschleppung häufig ganz unbemerkt erfolgt und nur durch strengste Befolgung individueller Schutzmaßregeln sicher vermieden werden kann; daher auch das Vorwalten dieses am schwierigsten zu kontrollierenden Infektionsmodus in den besseren Bevölkerungskreisen, die infolge ihrer größeren hygienischen Sorgfalt gegen Kontakt- und Trinkwasserinfektionen in hohem Grade gefeit sind.

4. Uebertragung durch die Luft kommt bei Cholera nicht in Betracht (FLÜGGE[2a], WILLIAMS[5]).

Die prophylaktischen Maßnahmen müssen in erster Linie die vollständige Fernhaltung dieser außerhalb ihres endemischen Herdes

(in Ostindien) stets nachweislich durch Einschleppung, nie autochthon entstehenden Seuche anstreben. Vergl. über die diesbezüglichen Maßnahmen (Quarantänen, Ueberwachung des Reiseverkehrs u. s. w.) im Abschnitt »Allgemeine Prophylaxe«, sowie das Kapitel »Schiffsdesinfektion« im Abschnitt »Desinfektionslehre«. Nach erfolgter Einschleppung steht unter den Maßnahmen die rechtzeitige und möglichst vollständige Erkennung aller (sowohl manifester wie latenter) Fälle an erster Stelle.

Die klinische Diagnose für sich allein ist für diesen Zweck durchaus unzureichend; denn einerseits kommen, auch inmitten einer Choleraepidemie, schwere, ja tödliche Fälle vor, die klinisch durchaus als Cholera imponieren, bei denen aber der bakteriologische Befund negativ ist und die epidemiologischen Verhältnisse (Fehlen von Kontaktinfektionen und völliges Isoliertbleiben des Falles) hinterdrein die Richtigkeit der bakteriologischen Diagnose ausnahmslos bestätigen; andererseits ist bei den leichteren Erkrankungen (von den latenten Fällen ganz zu schweigen!) sehr häufig auch dem geübtesten klinischen Untersucher eine sichere Diagnose unmöglich. Um so mehr ist es zu begrüßen, dass die bakteriologische Untersuchung unter allen Umständen eine sichere Entscheidung in relativ einfacher Weise (Peptonwasser, Agarplatte, Agglutinationsprobe, GOTSCHLICH & KOLLE[4]) binnen 16—24 Stunden ermöglicht; ein geübter Untersucher mit einem Gehilfen kann täglich leicht 100 Untersuchungen erledigen, indem die negative Diagnose sich schon aus dem Ausfall des Peptonwasserverfahrens ergiebt. Die bakteriologische Untersuchung ist also die Basis der ganzen Choleraprophylaxe, soweit letztere sich gegen den erkrankten Menschen richtet. Ueber Meldepflicht, Vorschriften zur Entnahme des Untersuchungsmaterials, sowie Einrichtung fliegender Laboratorien im Seuchengebiete, und Entsendung hygienischer Sachverständiger daselbst, vergl. im Allgem. Teil, S. 23 ff. — Unter allen Umständen hat sich die bakteriologische Untersuchung auch auf die scheinbar gesunden Personen aus der nächsten Umgebung des Kranken zu erstrecken; eine Probe Faeces kann leicht mittelst Glycerinsuppositorium erhalten werden. Damit erledigt sich gleichzeitig in promptester Weise die Frage der Observation der Angehörigen; fällt die bakteriologische Untersuchung negativ aus, so brauchen dieselben nicht mehr interniert zu bleiben, sondern können während weiterer 5 Tage einer ärztlichen Revision ohne Aufenthaltsbeschränkung unterliegen. »Cholerabazillenträger« sind dagegen, ebenso wie wirkliche Cholerakranke, so lange isoliert zu halten, bis erneute (am besten zweimal wiederholte) bakteriologische Untersuchung das Freisein ihrer Dejekte von Cholerabazillen ergeben hat.

Die Isolierung der Erkrankten ist wenn irgend möglich nur im Hospital vorzunehmen; in der eigenen Wohnung des Erkrankten sollte die Isolierung nur unter folgenden Bedingungen gestattet werden: eigenes Zimmer für den Erkrankten allein (eventuell mit noch einem Familienmitglied), Zuziehung eines amtlich bestellten zuverlässigen Pflegers, polizeiliche Absperrung und Bezeichnung des Hauses nach außenhin.

Der Krankenpfleger bezw. die mit dem Erkrankten in der gleichen Wohnung isolierten Angehörigen sind in folgender Weise zu instruieren: Die Hände sind möglichst häufig (mit Kresolwasser, Lysol und dergleichen) zu waschen, unbedingt vor jedem Verlassen des Krankenzimmers, vor jeder Nahrungsaufnahme (und auch nur jeder Berührung von Nahrungsmitteln!) und nach jedesmaliger Benutzung des Abtritts; Nahrungsmittel dürfen im Krankenzimmer nicht aufbewahrt werden; die von Kranken übriggelassenen Nahrungsmittelreste

dürfen nicht etwa von anderen Personen verzehrt werden, sondern sind, ebenso wie das Ess- und Trinkgeschirr, im Krankenzimmer selbst zu desinfizieren; zu diesem Zwecke ist ein größeres Gefäß, gefüllt mit Kresolseifenlösung oder dergleichen im Krankenzimmer bereit zu halten, in dem gleichzeitig auch die Wäsche des Kranken desinfiziert wird, die Dejekte sind gleichfalls im Krankenzimmer mit reichlich Kalkmilch (oder besser Chlorkalk) zu versetzen und erst nach $1/2$ Stunde in den Abort zu entleeren; auch die Außenseite der benutzten Bettschüsseln u. s. w. ist sorgfältig zu desinfizieren. Diese Maßnahmen sind zwar ganz einfach; indessen kann man, bei den indolenten niederen Bevölkerungsschichten, mit deren Angehörigen man es bei Cholera ja fast ausschließlich zu thun hat, nur dann auf Ausführung derselben rechnen, wenn eine ständige Kontrolle, d. h. ein geschulter Pfleger, vorhanden ist. Zwecks Auffindung etwa verborgen gebiebener Fälle sind systematische Nachforschungen und Häuserdurchsuchungen in der Umgebung jedes einzelnen (besonders des ersten) Falles erforderlich. Verdächtige Bevölkerungsgruppen (Vagabunden, fremde Arbeitertrupps, Asyle, Herbergen) sind dauernd sorgfältig zu überwachen.

Die Wohnungsdesinfektion ist bei Cholera verhältnismäßig einfach, da der Erreger nur eine sehr geringe Resistenz besitzt und insbesondere Verstäubung gar nicht in Betracht kommt. Formalindesinfektion ist daher überflüssig; im Krankenzimmer sind Fußboden und die einer Infektion möglicherweise ausgesetzten Möbel (Tische, Stühle, Bettstellen) mit Sublimat abzuwaschen, desgleichen die gebrauchte Wäsche in Sublimat einzulegen; Betten, Matratzen und verdächtige Kleider sind im Dampfofen zu desinfizieren; (in ländlichen Bezirken, wo kein Dampfdesinfektionsapparat vorhanden, kann auch ein gewöhnlicher Backofen Verwendung finden, da die Cholerabazillen schon durch mäßige trockene Hitze rasch abgetötet werden). In jedem Falle ist die Desinfektion auch auf Küche und Abtritt auszudehnen; Ess- und Trinkgeschirr, Wasserbehälter u. s. w. sind am einfachsten mittelst 2proz. roher Schwefelsäure zu desinfizieren; im Abtritt ist Sitzbrett und Trichter sorgfältig mit Sublimat oder Kresolseifenlösung abzuscheuern und reichlich Kalkmilch hinabzugießen. Verstreute Fäkalien sind mittelst Kalkmilch oder Chlorkalk zu desinfizieren; in gleicher Weise sind verdächtige Wasserlachen in Hofräumen, schmutzige Winkel und Rinnsteine zu behandeln. Um jede Infektionsmöglichkeit während der Zeit zwischen dem Tode oder Transport des Erkrankten und der ordnungsmäßigen Vornahme der Schlussinfektion zu verhüten, empfiehlt es sich (besonders in großen Epidemieen) sogleich bei Gelegenheit der Leichenschau oder des Hospitaltransports des Erkrankten eine »vorläufige Desinfektion« vorzunehmen, die sich auf das Dringendste zu beschränken hat: Desinfektion der Dejekte und der schmutzigen Wäsche im Krankenzimmer, sowie Vernichtung etwa daselbst vorgefundener Nahrungsmittel; Desinfektion des Abtritts und der Wassergefäße. Ein einziger Mann, der den beamteten Arzt begleitet, kann eine solche »vorläufige Desinfektion« binnen kürzester Frist bewerkstelligen; die Schlussdesinfektion wird selbstverständlich nachgeholt.

Die bisher geschilderten gegen den erkrankten Menschen gerichteten Maßnahmen würden für sich allein bei Cholera in den meisten Fällen nur einen unvollkommenen Seuchenschutz gewähren, insbesondere im Hinblick auf zahlreiche leichtere und latente Fälle, die sich auch der aufmerksamsten Kontrolle entziehen. Es müssen daher unter allen Um-

ständen besondere Maßnahmen zum Schutze der Wasserversorgung getroffen werden; und zwar gilt es, in erster Linie die Wasserbezugsquelle selbst, sowie demnächst die Wasserversorgung vom Augenblicke der Entnahme bis zur Abgabe des Trinkwassers an den Konsumenten zu schützen. Am wichtigsten und zugleich am schwierigsten wird diese Aufgabe, wenn es sich (wie bei großen Städten in der Mehrzahl der Fälle) um Flusswasserversorgung handelt, da einerseits Flüsse insbesondere leicht der Infektion ausgesetzt sind, und da andererseits die (für die städtische Wasserversorgung fast ausschließlich in Betracht kommende) Sandfiltration stets, auch bei sorgfältigster Leitung, nur einen relativen Schutz gewährt und gar bei Betriebsstörungen die verhängnisvollsten Folgen eintreten können. Das Flusswasser kann sowohl seitens der Uferbewohner als insbesondere seitens der Flussbevölkerung selbst (Schiffer, Flößer) infiziert werden.

Da die Erfahrung gezeigt hat, dass Choleraepidemieen sich mit Vorliebe entlang den Flußläufen ausbreiten, wurde in Deutschland während der letzten Choleraepidemieen für jedes Stromgebiet ein besonderer Stromkommissar ernannt, mit der Aufgabe, der drohenden Flussverseuchung mit allen Mitteln zu steuern. Zu diesem Zwecke wird Baden, Reinigung von Wäsche, Ausleerung von Abfallstoffen (auch am Ufer) für den ganzen Flussbereich verboten. Ferner werden an bestimmten Punkten des Flusslaufs Ueberwachungsstationen für Boote, Flöße und dergleichen angelegt, an denen jedes Fahrzeug behufs ärztlicher Untersuchung seiner Insassen anzuhalten hat; außerdem besteht noch eine ständige Kontrolle mittelst kleiner Dampfer, die auf dem Strom verkehren und jedes begegnende Fahrzeug behufs Untersuchung anhalten. Der Führer jedes Fahrzeugs ist zur Anzeige der auf demselben vorkommenden verdächtigen Fälle verpflichtet; jeder Krankheitsfall wird behördlicherseits sofort nach dem nächsten Krankenhaus transportiert und das Fahrzeug bis nach vollzogener Desinfektion und beendigter Observation der Mannschaft festgehalten. Sämtliche Fahrzeuge werden angehalten, besondere Behälter behufs Aufnahme der Dejekte mit sich zu führen; Dejekte und Schmutzwasser dürfen nie in den Fluss, sondern nur am Ufer an besonders dazu bestimmten Stellen entleert werden, (wo sie in unschädlicher Weise, eventuell nach vorgängiger Desinfektion, beseitigt werden). Ferner sind am Ufer in bestimmten Abständen Trinkwasserentnahmestellen für die Flussbevölkerung vorgesehen; Wasserentnahme aus dem Fluss ist verboten. Besondere Vorschriften werden betreffs der Anlageplätze der Fahrzeuge erlassen; im allgemeinen sollen dieselben nur unterhalb bewohnter Orte sich befinden, jedenfalls nie eine kürzere Strecke stromaufwärts von einer Wasserbezugsstelle; an den Anlegeplätzen ist allen Unbeteiligten jeder Zutritt und insbesondere jede Wasserentnahme zu untersagen. — Mit besonderer Sorgfalt ist jede nur mögliche Verunreinigung oberhalb und an den Entnahmestellen von Wasserversorgungsanlagen zu verhüten. An solchen Stellen ist der Flusslauf auf mehrere Kilometer weit durch ständige Wachmannschaften bei Tag und Nacht zu kontrollieren; jeder Zutritt ist zu verbieten. Der Schiffs- und Flossverkehr hat auf größeren Strömen am entgegengesetzten Ufer zu halten und ist in besonders scharfer Weise zu kontrollieren; jedenfalls ist innerhalb der gefährdeten Strecke kein Aufenthalt gestattet. In manchen Fällen, wenn verschiedene Wasserstraßen offen stehen, und es sich sonst mit den äußeren Verhältnissen vereinbaren lässt, können die besonders gefährdeten Wege ganz für die Schiffahrt geschlossen werden. — Auch die Wasserentnahmestelle selbst lässt sich durch

Verlegung vom Ufer fort (gegen die Mitte des Stromes), Anbringung von Drahtnetzen gegen gröbere schwimmende Partikeln u. s. w. in gewisser Weise schützen. — Hauptsache ist strengste Befolgung der für die Thätigkeit der Sandfilter geltenden Vorschriften (vergl. »Allgem. Prophylaxe«, S. 51); insbesondere ist bei der Neueinstellung frisch gereinigter Filter mit größter Vorsicht zu verfahren, und darf dieselbe in Cholerazeiten keinesfalls eher erfolgen, als bis die bakteriologische Untersuchung des Filtrats die stattgefundene Bildung einer sicher filtrierenden Decke nachgewiesen hat. Filter, bei denen ein plötzliches Absinken der Druckhöhe oder der Ausfall der bakteriologischen Untersuchung ergiebt, dass ein Bersten der filtrierenden Deckschicht stattgefunden hat, sind sofort aus dem Betriebe auszuschalten und zu reparieren. Die bei der Reinigung der Sandfilter beschäftigten Arbeiter müssen ständig auf ihren Gesundheitszustand überwacht werden und müssen vor Einsteigen in die Filterbecken die Kleider und Schuhe wechseln und ihre Hände und Füße mit Sublimatlösung desinfizieren (Händedesinfektion nach jeder Benutzung des Abtritts zu wiederholen); auch muss während der Arbeit durch sorgfältige Aufsicht verhütet werden, dass nicht etwa eine Verunreinigung des Filterbetts durch Dejekte oder Erbrochenes stattfinde. — Besteigung oder Reinigung des Reinwasserreservoirs sind in Cholerazeiten zu unterlassen. — Für Quellwasserversorgungen ist, bei Verdacht auf Durchlässigkeit des Untergrunds im Quellengebiete, daselbst ein Ueberwachungsdienst zur Fernhaltung von Bodeninfektionen, ähnlich wie bei Typhus (vergl. daselbst) einzurichten. — Besondere Maßnahmen erheischt die Wasserversorgung in Bergwerken (Flügge[2h]); daselbst wird in der Regel das in den Stollen hervortretende Grundwasser zum Trinken verwendet und zu diesem Behuf meist in offenen Rinnen bis zu einer Sammelstelle geleitet; in Cholerazeiten sollten die Stollen, aus denen das Trinkwasser stammt, überhaupt nicht begangen werden, außerdem die Leitungsrinnen durch provisorische Bedeckung u. s. w. gegen zufällige Infektion nach Möglichgeit geschützt werden; ferner ist jede Verstreuung von Fäkalien strengstens zu untersagen und zu bestrafen, und sind zweckmäßige Abtritte mit Desinfektionseinrichtung zu schaffen.

Neben den bisher genannten Maßnahmen zum Schutz des Trinkwassers gegen Infektion sind dann noch weitere Maßregeln behufs Unschädlichmachung (bezw. Ersatz) eines notorisch infizierten oder infektionsverdächtigen Wassers vorzusehen. Brunnen lassen sich am bequemsten und sichersten durch Einleiten strömenden Dampfes desinfizieren (M. Neisser[6]); jede gewöhnliche Lokomobile ist zur Dampferzeugung brauchbar; doch nimmt die Ausführung der Methode mehrere Stunden in Anspruch. Wo es sich daher, wie z. B. in einer größeren Epidemie, darum handelt, möglichst schnell eine große Anzahl von Brunnen zu desinfizieren, da kann man dies mittelst reichlichen Eingießens frisch bereiteter Kalkmilch (C. Fränkel[7]) bewerkstelligen; es besteht kein Grund, statt dieser zuverlässigen Methode das entschieden unsichere Verfahren Hankins[8] mit Kaliumpermanganat anzuwenden (mit dem übrigens in Indien gute Resultate erhalten worden sein sollen). Meist ist es aber mit der bloßen Desinfektion des Brunnens nicht gethan, nämlich überall dann nicht, wenn der Brunnen, wie so oft, infolge seiner mangelhaften Konstruktion ständig erneuten Infektionen ausgesetzt ist. Dann ist Schließung der Brunnen (am besten durch Auffüllen des Schachtes) angezeigt; handelt es sich um sehr zahlreiche, der Infektion dringend verdächtige Brunnen, so kann das Wasser derselben (bis zur erfolgten Schließung), durch Eingießen von Saprol in

sinnfälliger (und darum unschädlicher) Weise rasch unbrauchbar gemacht werden. Selbstverständlich muss für die dem Gebrauch entzogenen Brunnen sofort Ersatz geschafft werden, am einfachsten durch Erbohrung von Abyssiniern oder Einrichtung von Zapfstellen für Leitungswasser; ist beides nicht ausführbar, so kann man verdächtiges Wasser durch Berckefeldt-Filter-Batterieen oder einen Siemensschen Wasserkochapparat sterilisieren; unter primitiven Verhältnissen lässt sich die Hitzesterilisierung des Wassers, die ja nur bis 60° zu gehen braucht, sehr leicht mit Hilfe einer Lokomobile oder eines sonstigen kleinen Dampfkessels mit Dampfschlange und ein paar Fässern improvisieren. — Stellen an Flussufern, die einer stattgehabten Infektion dringend verdächtig sind (Cholerafälle in benachbarten Häusern) lassen sich durch massenhaftes Eingießen von Kalkmilch desinfizieren; dabei sind insbesondere tote Ecken, kleine Tümpel zwischen Wasserpflanzen u. s. w. zu bedenken. In Schiffahrtskanälen lässt sich oft durch entsprechende Manöver an den Schleusen eine energische Durchspülung und Wassererneuerung im ganzen Kanal erzielen.

Hat man Grund anzunehmen, dass das Reinwasserreservoir und damit natürlich auch das ganze Leitungsnetz einer Wasserversorgungsanlage infiziert ist, so lässt sich auch bei den größten Betrieben rasch und sicher die Desinfektion mittelst der von Stutzer[9] angegebenen und seitdem mehrfach erprobten Schwefelsäuremethode erreichen; es wird in das Reservoir soviel rohe Schwefelsäure eingegossen, dass ein Gehalt von 2 ‰ resultiert; nach 12 Stunden erfolgt dann eine energische Durchspülung durch Oeffnen sämtlicher Auslasshähne in den Wohnungen; Reservoire und Leitungsrohre werden durch diese Behandlung nicht angegriffen. — Badewasser erheischt gleichfalls einige besondere Maßnahmen. Badeverbote für infizierte Flussläufe wurden schon oben erwähnt; gemeinsame Benutzung geschlossener Schwimmbassins ist gleichfalls in Cholerazeiten zu verbieten; auch sollte in öffentlichen Badeanstalten jede einzelne Wanne nach jeder Benutzung (mittelst Karbolseifenlösung) desinfiziert werden. Ueber Desinfektion des Badewassers durch chemische Mittel vergl. im »Allgem. Teil«, S. 47. — Besondere Erwähnung verdienen in Ländern mit mohammedanischer Bevölkerung die Einrichtungen für die rituellen Waschungen in den Moscheen; für diese Waschungen (die häufig unmittelbar nach Benutzung des Abtritts erfolgen) dürfen Bassins unter keinen Umständen geduldet werden, da es hierbei durch Benutzung desselben Wassers durch mehrere Personen sehr leicht zur Verbreitung der Infektion kommt; vielmehr sind Hähne mit fließendem Wasser, sowie Ablaufrinnen, in denen keine Stagnation zustande kommen kann, vorzusehen, wie das in Aegypten schon seit einer Reihe von Jahren allmählich allgemein durchgeführt wird (Rogers-Pascha[10]). Auch für die bei anderen Religionsgemeinschaften vorkommenden Waschungen sind sinngemäße ähnliche Anordnungen zu treffen.

Verstreuung von Fäkalien und Erbrochenem ist möglichst zu verhüten; wo dieselben aufgefunden werden, sind sie mit Kalkmilch zu desinfizieren; in der Nähe von cholerainfizierten Häusern, besonders auf dem Lande, muss man sich durch sorgfältige Inspektion versichern, dass keine solche Verstreuung stattgefunden hat; verdächtige Stellen (Misthaufen, Gossen u. s. w.) sind zu desinfizieren. Wo Aborte fehlen, müssen solche improvisiert werden, am einfachsten durch Aufstellung von Kübeln in kleinen Baracken; die Kübel und Sitzbretter sind täglich mindestens einmal zu desinfizieren. — Besondere Sorgfalt erheischen die

Abtritte auf Eisenbahnstationen, sowie im Zuge selbst; für letztere wäre eine Einrichtung (Kübel oder dergleichen) wünschenswert, durch welche die Verstreuung der Dejekte während der Fahrt verhindert würde; sonst sind jedenfalls die auf der Strecke gefundenen Dejekte seitens der Bahnwärter mit Kalkmilch zu desinfizieren. — Abortgruben sind während einer Choleraepidemie nicht zu leeren.

Betreffs der Verhütung von Infektion seitens der Nahrungsmittel vergl. den »Allgem. Teil«, S. 57 ff. Aus cholerainfizierten Orten und Bezirken ist Ausfuhr von Milch, Butter, Gemüse, Salat, Obst u. s. w. zu verbieten. Die Marktpolizei ist in besonders strenger Weise zu handhaben; Verkauf von Artikeln, deren Genuss erfahrungsgemäß leicht zu Gastricismen führt und damit die Disposition zur Choleraerkrankung vermehrt, z. B. Muscheln, Austern, unreifes Obst, ist zu verbieten; eventuell ist letzteres zu sammeln und zu vernichten (natürlich mit Entschädigung der Eigentümer). Die Inhaber von Nahrungsmittelgeschäften, sowie ihre Familien, sind ständig ärztlicherseits auf ihren Gesundheitszustand zu revidieren; kommt ein Krankheitsfall in einem Nahrungsmittelgeschäft vor, so ist derselbe sofort streng zu isolieren und die Verkaufsstelle bis nach beendigter Observation der Angehörigen und vollzogener Desinfektion zeitweilig zu schließen. Dörfer und ländliche Bezirke in der unmittelbaren Umgebung der Städte können für letztere, hier wie beim Typhus, durch die Einfuhr infizierter Nahrungsmittel eine schwere Gefahr bilden und sind daher besonders scharf, am besten durch eigens entsandte beamtete Aerzte, zu überwachen. Leider werden aber die amtlichen Maßnahmen zur Nahrungsmittelprophylaxe wohl immer unvollkommen bleiben müssen; dieselben müssen daher durch eine zweckmäßige individuelle Prophylaxe vervollständigt werden. In Cholerazeiten soll man nur gut gekochte Speisen genießen und sich rohen Obstes, Salats, Gemüse u. s. w. gänzlich enthalten. Die Nahrungsmittel sollen vor Fliegen geschützt sein; auf peinliche Sauberkeit während ihrer Zubereitung (insbesondere seitens der Dienerschaft) ist streng zu achten. Ess- und Trinkgeschirr sollen mit heißer 2proz. Sodalösung gereinigt und am besten ganz heiß auf den Tisch gestellt werden. Vor dem Essen und nach jeder Benutzung des Abtritts sind die Hände mit Karbolseifenlösung zu desinfizieren. Milch ist nur in gekochtem Zustand (oder pasteurisiert) zu genießen; Butter nur, wenn aus pasteurisiertem Rahm bereitet, sonst überhaupt nicht. Wasser ist, falls nicht von absolut unverdächtiger Provenienz, in Cholerazeiten stets nur in gekochtem Zustand zu verwenden (auch zum Waschen und Mundspülen). Essen und Trinken außer dem Hause sollte man innerhalb einer größeren Choleraepidemie grundsätzlich vermeiden. Vor dem Essen ist, etwa zwei- bis dreimal täglich, etwas verdünnte Salzsäure zu nehmen; insbesondere ist das empfehlenswert für Personen, die an Hypacidität leiden. Exzesse in Essen und Trinken sind streng zu vermeiden; jede, auch die leichteste Diarrhoe ist sofort (durch Bettruhe, Diät) zweckmäßig zu behandeln und beim leichtesten Verdacht der Arzt zu rufen. — Das Publikum ist in zweckmäßiger Weise (öffentlicher Anschlag, Presse u. s. w.) über Wesen und Ansteckungsgefahr der Cholera, sowie ihre Vermeidung zu belehren; insbesondere ist der Entstehung einer Panik vorzubeugen; auch sollten schwindlerische Anpreisungen von sog. »Desinfektionspräparaten« zweifelhaften Wertes in Cholerazeiten streng verboten sein. — Die individuelle Prophylaxe der Cholera ist bei einiger Sauberkeit und Sorgfalt in der Lebensführung nicht schwierig; das be-

weist am besten die Thatsache, dass die Cholera ihre Opfer fast immer nur in den niedersten Bevölkerungsschichten sucht, während sorgfältig lebende Personen, selbst inmitten eines großen epidemischen Ausbruchs, in der Regel nur wenig gefährdet sind. Die HAFFKINEsche Schutzimpfung erübrigt sich daher auch hier, wie bei Pest, jedenfalls für allgemeine Anwendung (vergl. Bd. IV). Für die Fälle, wo eine Schutzimpfung in Frage kommt, würde an Stelle des HAFFKINEschen das KOLLEsche Verfahren mit abgetöteten Kulturen anzuwenden sein, da nach den Untersuchungen von R. PFEIFFER & KOLLE beide Verfahren völlig gleichwertig in Bezug auf den Schutz, den sie den Geimpften verleihen, sind.

Die Erfolge der im vorigen geschilderten hygienischen Maßnahmen gegen Cholera, wie sie von R. KOCH und seinen Schülern auf Grund der biologischen Erkenntnis des Choleraerregers aufgebaut und durchgeführt wurden, sind überall geradezu glänzend und in ihrer Art vorbildlich für die rationelle Bekämpfung aller übrigen Seuchen gewesen. Wenn, um nur ein einziges Beispiel zu nennen, in den Jahren 1892—1894 im ganzen Deutschen Reiche (einschließlich der Hamburger Trinkwasserepidemie) nur etwa 9000 Cholerafälle zu verzeichnen waren, während in Russland in derselben Zeit gegen 800000 Personen der Seuche zum Opfer fielen, so besagen diese Zahlen mehr als langatmige Erörterungen und bedeuten, wie R. PFEIFFER (in FLÜGGES »Mikroorganismen«, Bd. II, S. 582, 3. Aufl.) sagt, »einen eklatanten Triumph der KOCHschen Choleralehre und einen unvergänglichen Ruhmestitel für den Vater der deutschen bakteriologischen Forschung«.

Litteratur.

[1] KOLLE, Zeitschr. f. Hyg., 1895, Bd. 18. — [2a] FLÜGGE, »Grundriss d. Hyg.«, 5. Aufl., 1902, Leipzig (Veit), S. 628ff. — [2b] Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, 1895, Bd. 12; vergl. ferner: Ders., Zeitschr. f. Hyg., 1893, Bd. 17. — [3] R. KOCH, Zeitschr. für Hyg., 1893, Bd. 15. — [4] E. GOTSCHLICH & W. KOLLE, ebd., 1903. — [5] WILLIAMS, ebd., 1893, Bd. 15. — [6] M. NEISSER, ebd., 1895, Bd. 20. — [7] C. FRÄNKEL, cit. nach M. NEISSER[6]. — [8] HANKIN, Brit. med. journ., 1898, 22. Jan. — [9] STUTZER, Zeitschr. f. Hyg., 1893, Bd. 14, S. 453. — [10] ROGERS-PASCHA, Report on Cholera in Egypt 1895/96. Cairo (National Printing Office) 1897.

Vergl. ferner:

AMSTERDAMSKY, Z. f. Hyg., 1895, Bd. 19, S. 507 (russische Choleraepidemie 1892).

»D. Auftreten der Cholera im Deutschen Reiche während d. J. 1893.« Arb. Kais. Ges.-Amt, 1894, Bd. 11.

»D. Auftreten der Cholera im Deutschen Reiche während d. J. 1894.« Arb. Kais. Ges.-Amt, 1895, Bd. 12.

GAFFKY, Die Cholera in Hamburg (1892/93). Arb. Kais. Ges.-Amt, 1894, Bd. 10.

KERSCHENSTEINER & GAFFKY, XIX. Vers. d. dtsch. Vereins f. öff. Gesundheitspfl. Magdeburg, 21. Sept. 1894. Ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., 1894, Bd. 16, Nr. 25.

KÜBLER, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., 1895, Bd. 24, S. 417.

»Rundschreiben des deutschen Reichskanzlers« betr. Choleramaßregeln; Veröff. Kais. Ges.-Amt, 1893.

X. Abdominaltyphus.

Als Infektionsquellen fungieren unter den Ausscheidungsprodukten des Kranken in allen Fällen die Faeces, in etwa 25—30% der Fälle der Harn, selten der Auswurf oder Abszesseiter. Von besonderer Wichtigkeit ist, dass auch der Rekonvaleszent noch wochen- ja monatelang nach der Entfieberung mit den Faeces und insbesondere mit dem Harn massenhafte Typhusbazillen nach außen abscheiden kann. Endlich kommen leichteste und latente Fälle (»Bazillenträger«) beim Typhus ebensowohl vor wie bei der Cholera. — In epidemiologischer Hinsicht

nimmt unter den Infektionsquellen der Harn die wichtigste Stelle ein, einmal wegen der ungeheuren Zahl der auf diese Weise entleerten Erreger (bis 200 Milliarden pro Tag), — zweitens wegen der langen (in unbehandelten Fällen sich oft über viele Monate hinziehenden) Dauer der Typhusbazillenausscheidung durch den Harn, — endlich weil die Ausstreuung des Erregers durch den Harn in Boden und Wasser in außerordentlich mannigfaltiger und gänzlich unkontrollierbarer Weise erfolgen kann.

Die Infektionswege sind beim Abdominaltyphus außerordentlich mannigfach, wobei die (im Vergleich zum Cholerabacillus bedeutend größere) Tenazität des Erregers und insbesondere seine Lebensfähigkeit und Verstäubbarkeit in völlig trockenem Zustande begünstigend mitwirken. Die Infektion von Mensch zu Mensch, sei es durch direkten Kontakt, sei es auf indirektem Wege (durch die infizierte Wohnung, Wäsche, Gebrauchsgegenstände des Kranken) ist in ihrer Bedeutung früher, gegenüber der Wasserinfektion, vielfach unterschätzt worden; erst in neuester Zeit mehren sich wieder die Erfahrungen, dass die direkte Infektion eine wichtige, ja in manchen Epidemieen die einzige Art der Uebertragung darstellt (R. Koch[1], Bornträger[2], Ewald[3]); die Kontaktepidemieen zeigen denn auch ein ganz charakteristisches epidemiologisches Verhalten, im Gegensatz zu den Trinkwasserepidemieen, ganz analog wie bei Cholera (vergl. daselbst).

Das Trinkwasser (durch Faeces und noch viel häufiger durch Typhusharn infiziert) ist dasjenige Agens, welches erfahrungsgemäß am häufigsten die Verbreitung des Typhus vermittelt; zugleich sind die Trinkwasserepidemieen, hier wie bei Cholera, wegen ihres plötzlichen und massenhaften Auftretens ganz besonders gefürchtet. Das Virus kann sich im Wasser mindestens 3 Monate lang lebensfähig halten. — Auf Nahrungsmittel (Milch, Austern, Salat, Gemüse) gelangt der Typhuskeim am häufigsten (bezw. bei Austern ausschließlich) indirekt durch infiziertes Wasser, aber auch durch Kontakt, oder vermittelst infizierter Fliegen. Durch Nahrungsmittel (speziell durch Milch) kann der Typhus zuweilen epidemisch verbreitet werden, und solche Epidemieen zeigen dann (nur meist in verkleinertem Maßstabe) denselben Charakter wie die Wasserepidemieen, d. h. es erkranken annähernd gleichzeitig viele Personen, die nur die Bezugsquelle der betreffenden Nahrungsmittel gemeinsam haben; viel häufiger aber spielt die Nahrungsmittelinfektion ihre verborgene Rolle für die auch in großen Städten (trotz aller tadellosen Einrichtungen für Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe) immer und immer wieder auftretenden sporadischen Typhusfälle. — Endlich erfolgt die Uebertragung des Typhus auch sehr häufig von seiten mangelhafter Einrichtungen zur Beseitigung der menschlichen Dejekte: sei es, dass die letzteren, im Freien verstreut (wie so oft auf dem Lande), von den Passanten mit den Füßen wieder in die Wohnungen verschleppt werden — sei es, dass die Infektion durch Manipulieren mit infiziertem Gruben- oder Tonneninhalt erfolgt — sei es endlich, dass dieselbe seitens mangelhaft konstruierter oder wohl gar direkt beschmutzter Abtritte, entweder durch direkten Kontakt oder vermittelst Fliegen übertragen wird. Die bedeutende Tenazität des Typhusbacillus bringt es mit sich, dass das Virus, da, wo es einmal hingelangt ist, trotz Fäulnis oder Austrocknung sich monate-, ja vielleicht jahrelang lebensfähig und infektionskräftig erhält; so erklären sich wohl die mehrfach beobachteten Typhusausbrüche nach Aufgrabungen in einem mit Abfallstoffen imprägnierten Erdreich; ja, in den letzten Jahren haben sich auch wieder

zuverlässige Beobachtungen gehäuft, nach denen seitens infizierter Bodenflächen, selbst im Freien, durch Verstäubung und Fortführung infektiöser Partikelchen eine (wie es scheint, unter gewissen Verhältnissen, wie in militärischen Lagern, Biwaks u. s. w. zuweilen sogar zu ganz massenhafter Verbreitung führende) Luftinfektion mit Typhus stattfindet. — Vergl. Details über epidemiologische Verhältnisse im Kapitel »Typhus«, Bd. II dieses Handbuchs.

Die Thatsache, dass die Typhuskeime, wenn sie erst einmal in die Außenwelt gelangt und daselbst verstreut sind, sich daselbst sehr lange infektionstüchtig zu erhalten und erneute Infektionen vermittelst zahlreicher und zum Teil völlig unkontrollierbarer Wege vermitteln können, — sowie das ebenso unzweifelhafte Faktum, dass der Typhusbacillus seine natürliche Vermehrung ausschließlich im typhuskranken Menschen (bezw. in Personen aus der nächsten Umgebung des Erkrankten) findet — diese beiden Thatsachen bilden zusammen das Fundament für die rationelle Bekämpfung des Typhus. Gelingt es nämlich, jeden einzelnen Typhusfall nebst den von ihm gelieferten infektiösen Ausscheidungsprodukten sofort durch geeignete Isolierungs- und Desinfektionsmaßregeln unschädlich zu machen und damit die Ausstreuung der Keime zu verhindern, so fallen damit auch eo ipso alle die zahlreichen und unkontrollierbaren Gefahren weg, die von den in die Außenwelt verstreuten Keimen her sonst drohen würden.

Auch beim Typhus muss daher der erkrankte Mensch den Mittelpunkt der prophylaktischen Maßnahmen bilden (R. Koch), und nicht etwa, wie früher, in der v. Pettenkoferschen Aera fast allgemein angenommen wurde, die Assanierung; die Erfolge der letzteren sind ja unbestreitbar, insbesondere was die Verhütung größerer Epidemieen anbelangt; aber eine völlige Ausrottung des Typhus ist durch Assanierung allein selbst in den bestassanierten Großstädten nicht gelungen und kann es auch nicht, weil neben der Verbreitung durch Trinkwasser und Abfallstoffe eben noch der wichtige Uebertragungsmodus durch den erkrankten Menschen selbst verbleibt, um den sich die Assanierungsbestrebungen an sich gar nicht kümmern. Dagegen ist sehr wohl bewiesen, dass die direkte Bekämpfung des Typhus, die sich nur gegen den Erkrankten und seine infektiösen Produkte richtet, für sich allein zur völligen Ausrottung des Typhus in einem infizierten Distrikte führen kann; in der That ist es der von R. Koch[1] eingesetzten Typhuskommission auf diesem Wege allein, ohne irgend welche Anwendung indirekter (auf die Außenwelt sich erstreckender) Bestrebungen, gelungen, den Typhus in den Dörfern um Trier vollständig auszurotten. Diese Thatsache ist von großer prinzipieller Wichtigkeit, wenngleich es auch nur selten und nur in reinen Kontaktepidemieen gelingen wird, das genannte direkte Bekämpfungssystem so lückenlos und vollkommen anzuwenden; in allen Fällen, in denen befürchtet werden muss, dass bereits Verstreuung von Infektionsstoff stattgefunden hat (und das wird leider fast immer der Fall sein) müssen als Ergänzung des direkten Bekämpfungssystems die indirekten Bestrebungen zum Schutz der Bodenoberfläche des Trinkwassers und der Nahrungsmittel eintreten; ja innerhalb einer durch Trinkwasser verursachten Epidemie muss sogar für den ersten Augenblick, bis zur Beseitigung dieser Gefahr, die Sorge für das Trinkwasser zeitweilig an erster Stelle stehen; im weiteren Verlaufe jedoch und vor allem behufs dauernder Bekämpfung des Typhus treten die direkt gegen den

Erkrankten gerichteten Maßnahmen in ihr Recht; nur durch ihre konsequente Anwendung allenthalben in Deutschland wird einst die völlige Ausrottung des Typhus (ähnlich wie die der Blattern und der Hundswut) im Innern des Landes sich erreichen lassen, so dass neue Fälle nur durch Einschleppung von außen zustande kommen werden (R. Koch[1]).

Gehen wir nach dieser Darlegung des allgemeinen Standpunktes in der Typhusprophylaxe — eine gerade in neuester Zeit aktuelle Frage — zu den Einzelheiten über, so ergiebt sich als erstes Erfordernis eine möglichst vollständige und frühzeitige Erkennung aller Typhusfälle.

Dies ist nun gerade bei Typhus recht schwierig, wenn man sich allein auf die klinische Diagnose verlässt; häufig kommen leichteste Fälle vor, und insbesondere entziehen sich die bei Kindern vorkommenden Fälle meistens der ärztlichen Kenntnis, indem bei ihnen der Typhus häufig mit so geringen Störungen des Allgemeinbefindens einhergeht, dass sie nicht einmal das Bett zu hüten brauchen; um so gefährlicher sind diese ambulanten Kranken, bei denen natürlich mangels ärztlicher Behandlung keinerlei Vorsichtsmaßregeln getroffen werden, und die durch Verstreuung ihrer Dejekte zu den gefährlichsten Verbreitern der Krankheit werden. Um von der Größe der Gefahr, die von diesen typhuskranken Kindern ausgeht und auf die erst ganz neuerdings R. Koch[1] aufmerksam gemacht hat, einen Begriff zu geben, sei das Beispiel eines Dorfes bei Trier (Waldweiler) angeführt; in diesem Dorfe wurden bei näherer Nachforschung 72 Typhusfälle entdeckt, darunter 52 Kinder, obgleich nur drei Kinder als krank gemeldet waren. — Ferner gelang es v. Drigalski & Conradi[4] bei vier Personen aus der unmittelbaren Umgebung von Typhuskranken, die nur ganz leichte Störungen ihres Befindens aufwiesen, in den Faeces Typhusbazillen aufzufinden. — Um in der Praxis stets zu einer so vollständigen Erkennung der Typhusfälle zu gelangen, ist natürlich strenge Einhaltung der Anzeigepflicht seitens der praktischen Aerzte das erste Erfordernis; in unklaren Fällen sollte der Arzt stets eine Stuhl- und Blutserumprobe an die nächste bakteriologische Untersuchungsanstalt schicken, um über die Diagnose Gewissheit zu erlangen (und unterdessen selbstverständlich praktisch den Fall als verdächtig behandeln). Besonders die Widalsche Reaktion hat sich als unschätzbares Mittel für die Praxis erwiesen, indem es auf diese Weise gelingt, in verhältnismäßig kurzer Zeit ganze verdächtige Familien- und andere Gruppen durchzuuntersuchen und die Infektionsträger rasch und sicher zu erkennen. Für Orte mit größerer oder plötzlich wachsender Typhusfrequenz ist die Entsendung eines hygienischen Sachverständigen angezeigt, der sich behufs Ermittlung der Fälle und behufs Durchführung der notwendigen Maßnahmen mit den Lokalbehörden ins Benehmen setzt.

Betreffs der Isolierung von Typhuskranken hat man früher vielfach einen laxen Standpunkt vertreten, indem man strengere Isolierungsmaßregeln für überflüssig erachtete und es z. B. für zulässig erklärte, einen Typhuskranken im Spital mitten unter andere nichtinfektiöse Kranke zu legen. Ein solches Vorgehen rechtfertigt sich nun in keiner Weise, wenn man bedenkt, dass nach Schüder[5] in den preußischen Militärlazaretten in der Zeit von 1881—1897 in 6,3% sämtlicher Typhusfälle Spitalinfektion (und zwar in 4,3% Uebertragung auf Pfleger, in 2,0% auf andere Kranke) zustande kam. Auch kommt man neuerdings, insbesondere nach Bekanntwerden der Infektiosität des Typhusharns (Petruschky[6]), von diesem Standpunkt allenhalben mehr und

mehr ab; auch eine der Schlussthesen des ersten ägyptischen medizinischen Kongresses (zu Kairo im Dez. 1902) fordert Isolierung der Typhuskranken in besonderen Isolierpavillons. Der Kranke sollte erst dann aus der Isolierung entlassen werden, wenn eine mindestens zweimal sachgemäß ausgeführte bakteriologische Untersuchung seiner Faeces die Abwesenheit von Typhusbazillen ergeben hat; betreffs Harn vergl. weiter unten.

Die Hygiene des Krankenzimmers und die sofortige Unschädlichmachung der Exkrete des Patienten während der Erkrankung ist der wichtigste Teil der ganzen Typhusprophylaxe. Was nützt eine noch so sorgfältig ausgeführte Wohnungsdesinfektion nach Beendigung der Krankheit, wenn während der wochenlangen Dauer derselben durch Nachlässigkeit seitens des Pflegers der Verstreuung infektiösen Materials Thür und Thor geöffnet war!

Isolierung des Erkrankten in der eigenen Wohnung sollte daher (wenigstens für schwerere Fälle) nur dann gestattet sein, wenn wirklich genügende Garantieen für sachgemäße Behandlung des Erkrankten und seiner Dejekte gegeben ist (d. h. ein besonderes Zimmer für den Kranken und Zuziehung eines zuverlässigen Krankenpflegers). Sonst ist in allen Fällen Ueberführung in ein Hospital anzustreben; für ländliche Verhältnisse empfiehlt sich die Aufstellung einer transportablen Baracke. — Der Pfleger und die Angehörigen des Erkrankten sind in geeigneter Weise zu belehren, insbesondere über die seitens des Harns drohende Infektionsgefahr, die im Publikum noch sehr wenig bekannt ist; behufs volkstümlicher Belehrung vergl. das vom Kaiserl. Gesundheitsamt herausgegebene »Typhus-Merkblatt«. Unter keinen Umständen darf der (in der eigenen Wohnung verpflegte) Kranke oder Rekonvaleszent den gemeinsamen Abtritt benutzen. Insbesondere sind dem Pfleger und den Angehörigen die Gefahren der Staubentwicklung im Krankenzimmer (vergl. Maßnahmen bei Scharlach) und des indirekten Kontakts (Thürklinken u. s. w.) einzuschärfen; nie soll eine Person das Krankenzimmer verlassen, ohne sich vorher Hände und Schuhsohlen zu desinfizieren; nie soll man im Krankenzimmer essen. Ess- und Trinkgeschirr sollen nie undesinfiziert aus dem Krankenzimmer herauskommen! Eine sehr nachahmenswerte Einrichtung besteht in Hamburg (Reincke[7]), wo sofort nach erfolgter Meldung gratis Chlorkalk und Kresolseifenlösung, sowie Gefäße zur Desinfektion der Abgänge und Wäsche seitens der Sanitätsbehörde ins Haus geliefert werden, nebst Anweisung zur sachgemäßen Ausführung. Welch unheilvolle Folgen andererseits Vernachlässigung der erforderlichen Maßnahmen nach sich ziehen kann, lehrt am besten ein von Ewald[3] berichteter Fall, in dem in der Wohnung einer Berliner Zimmervermieterin binnen 4 Jahren sich sechs Typhusfälle ereigneten! — Wie schon erwähnt, sind in praxi vorsichtshalber stets alle Exkrete als verdächtig anzusehen und zu desinfizieren.

Besondere Erwähnung verdient die Behandlung des Typhusharns; über die günstige Wirkung des Urotropins, welches bei innerlicher (genügend lange fortgesetzter) Darreichung in Dosen von 1,5—3 g täglich die Typhusbakteriurie fast in allen Fällen sicher zum Verschwinden bringt, vergl. Bd. II, S. 257 f. (daselbst Litteratur); durch nur einmalige Darreichung wird allerdings ein sicheres Resultat häufig nicht erreicht; vielmehr beginnt dann oft die Ausscheidung der Typhusbazillen nach vorübergehender Herabsetzung wieder aufs neue (Fuchs[8]).

Hier soll nur noch kurz besprochen werden, wie sich die Darreichung dieses Mittels in praxi stellt. Glücklicherweise zeigt sich die Typhusbakteriurie

in allen Fällen, in denen eine massenhafte Ausscheidung der Erreger erfolgt — (und das sind die wirklich gefährlichen Fälle) — sogleich durch auffallende Trübung des Harns an. Der behandelnde Arzt wird also auf diesen Punkt sein Augenmerk richten und bei plötzlich auftretender Trübung des Harns sogleich mit der Urotropinmedikation beginnen, die dann so lange fortzusetzen ist, als noch die Möglichkeit eines Rezidivs besteht, jedenfalls mindestens 14 Tage hindurch. Wie soll sich nun aber der Arzt in denjenigen Fällen verhalten, in denen eine Trübung des Harns nicht besteht; ist ja doch bekannt, dass trotzdem, auch mit dem völlig klaren Harn, Ausscheidung von Typhuserregern bestehen kann. Auch die bakteriologische Untersuchung kommt hier nicht in Betracht; denn sie müsste, mit Berücksichtigung der Thatsache, dass die Ausscheidung der Typhusbazillen oft nur ganz vorübergehend (SCHÜDER[9]) erfolgt, sehr häufig wiederholt werden, was praktisch (besonders in ländlichen Verhältnissen) unausführbar ist. Gerade für ländliche Verhältnisse aber bedeutet jede unkontrollierbare Ausstreuung von Typhuserregern, wie sie durch solchen scheinbar völlig unverdächtigen Harn erfolgen kann, eine große Gefahr; man wird also am besten thun, in solchen Verhältnissen unterschiedslos in allen Fällen von Typhus nach völliger Entfieberung während 14 Tagen Urotropin zu geben; bei der nachgewiesenen absoluten Unschädlichkeit dieser Medikation steht diesem Vorgehen kein Bedenken entgegen, und andererseits ist dasselbe — bei der vollständigen Unmöglichkeit, nach der Genesung eine wochen- oder gar monatelang fortzusetzende Desinfektion des Harns zu garantieren — in der Praxis das einzige Mittel, das zum Ziele führen kann.

Vor der Entfieberung ist selbstverständlich in allen Fällen, auch in den mit Urotropin behandelten, der Harn regelmäßig zu desinfizieren, (was in der Praxis am besten mittelst Lysol oder Chlorkalk erfolgt, da man Sublimat nicht wohl in den Händen der Angehörigen lassen kann). Die regelmäßige Desinfektion des Harns während der Krankheit selbst kann und darf ebensowenig auf Schwierigkeiten stoßen, wie die ebenfalls notwendige (und dabei viel umständlichere) Desinfektion der Faeces, der Wäsche u. s. w. Außerdem ist sie schon deshalb unentbehrlich, weil die Urotropinbehandlung, für sich allein angewendet, stets zu spät kommen würde; die letztere setzt ja erst dann ein, wenn die Typhusbakteriurie bereits begonnen hat. Kurz, ein so wertvolles Hilfsmittel auch die Urotropinmedikation ist, die gleichzeitig anzuwendende Desinfektion des Harns (und der Uringefäße) wird durch dieselbe, wenigstens während der Dauer des Fiebers, nicht entbehrlich gemacht.

Die Wohnungsdesinfektion (vergl. im Abschnitt »Desinfektionspraxis«) nach Beendigung der Krankheit muss sich auf das ganze Krankenzimmer erstrecken; am besten erfolgt sie mittelst Formalin, wobei jedoch Matratzen u. s. w. noch außerdem im Dampfofen zu desinfizieren sind.

Besondere Aufmerksamkeit erheischt, gerade mit Rücksicht auf die Tenazität der Typhusbazillen, die Behandlung der Aborte. Innerhalb einer Typhusepidemie, und ganz besonders in einer Familie, in der ein Typhusfall vorgekommen und genesen ist, muss das Sitzbrett des Aborts täglich mindestens einmal mit Kresolseifenlösung, Lysol oder dergleichen gründlich abgescheuert werden; ferner sollte sich jede Person, nach Benutzung des Abtritts, die Hände mit der gleichen antiseptischen Lösung waschen; diese Maßregeln sollten mindestens 3 Monate hindurch fortgesetzt werden. Besondere Vorsicht

ist bei Benutzung fremder Abtritte zu empfehlen, insbesondere solcher an öffentlichen Orten (Bedürfnisanstalten, Eisenbahn u. s. w.); dieselben sollten unter dauernder Aufsicht stehen und das Sitzbrett täglich mehrmals mit antiseptischer Lösung gereinigt werden; da, wo ein Eintrittsgeld erhoben wird, wäre diese antiseptische Reinigung vor jeder Benutzung, und zwar in Gegenwart des Besuchers, auszuführen. Bei drohendem Herannahen einer Typhusepidemie sollte jeder Haushaltungsvorstand, im eigenen Interesse, auf peinliche Reinlichkeit und gute Instandhaltung seiner Abtritte halten; etwaige Undichtigkeiten in den Fallröhren sind zu reparieren, und da wo Siphons fehlen, solche anzubringen — nicht etwa behufs Vermeidung der früher so beliebten »Infektion durch Kanal- oder Fäulnisgase«, aber mit Rücksicht auf die drohende Möglichkeit einer Typhusübertragung vermittelst Fliegen! — Auf die Gefahren der Erd- bezw. Sandklosetts in Typhuszeiten (Uebertragung durch trockene Verstäubung oder durch Fliegen) haben Leake [10] und Veeder [11] hingewiesen; womöglich sollten diese Anlagen in Wasserklosetts umgewandelt, sonst jedenfalls täglich mehrmals durch reichliche Befeuchtung mit 10 proz. Karbolsäure unschädlich gemacht werden. Im letzten südafrikanischen Kriege scheint die Uebertragung des Typhus auf dem Wege der Luftinfektion seitens des auf der Bodenoberfläche eingetrockneten und durch Winde verstäubten Latrineninhalts eine große Rolle gespielt zu haben (vergl. Bd. II, S. 306 f.). — Dass die Verstreuung der Dejekte auch noch auf anderem viel direkterem Wege der Uebertragung (durch Rückverschleppung in die Wohnungen seitens der Menschen selbst) verhängnisvoll werden kann, wurde schon oben erwähnt; wo daher Latrinen fehlen, sind dieselben in Typhuszeiten zu improvisieren. Leerung von Abtrittsgruben während und innerhalb einer Frist von mindestens 6 Monaten nach einer Typhusepidemie ist unbedingt zu verbieten; wo die Leerung unbedingt stattfinden muss, ist der Grubeninhalt vorher mittelst Chlorkalk, Aetzkalk oder roher Schwefelsäure zu desinfizieren. — Auch in typhusfreier Zeit sollte die Leerung von Abortgruben stets unter peinlicher Vermeidung einer Verstreuung des Inhalts (thunlichst auf maschinellem Wege) erfolgen und der Inhalt sogleich verackert werden. — Das Tonnensystem bietet in Typhuszeiten besondere Gefahr; jedenfalls ist der Tonneninhalt vor jeder Abfuhr (mittelst Chlor- oder Aetzkalk) zu desinfizieren.

Durch konsequente sorgfältige Anwendung dieser lediglich gegen den erkrankten Menschen und seine infektiösen Ausscheidungen gerichteten Maßnahmen müsste es gelingen, des Typhus Herr zu werden. Schwierigkeiten entstehen oft dadurch, dass man mit Infektionschancen rechnen muss, die man nicht unmittelbar in der Hand hat; so bedeutet insbesondere für viele größere Städte, mit musterhaften hygienischen Einrichtungen und Sanitätsdienst, ihre dörfliche Umgebung eine ständige Gefahr der Typhuseinschleppung; auf dem Lande ist gegenwärtig die Typhusfrequenz viel höher als in den Städten, wo sie, dank den unermüdlichen Bestrebungen der Hygiene in den letzten Jahrzehnten, erheblich heruntergegangen ist (R. Koch [1], Noder [12]); spezielle Belege über Typhusinfektion von Städten seitens der umliegenden Dörfer siehe betreffs Göttingen bei Ebstein [13], betreffs Minden bei Rapmund [14] (hier war die Infektion durch die Milcheinfuhr bewirkt), betreffs Königsberg bei Ascher [22], sowie betreffs Pforzheim [15]. In solchen Fällen bleibt nichts anderes übrig, als dem Typhus in den betreffenden verseuchten Dörfern selbst zu Leibe zu gehen, wie es seitens der durch R. Koch [1] eingesetzten Typhuskommission mit so großem Erfolge in der Umgebung von Trier geschehen ist. Ferner ist die Einfuhr von Nahrungsmitteln (insbe-

sondere Milch, Salat, Gemüsen) aus der ländlichen Umgebung einer Stadt stets scharf unter Kontrolle zu halten und während der Dauer einer Dorfepidemie ganz zu verbieten. Die Notwendigkeit einer permanenten sanitären Ueberwachung der dörflichen Umgebung einer Großstadt ergiebt sich insbesondere mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer von dieser Seite her drohenden Infektion des städtischen Trinkwassers. Zwei Beispiele, das eine die Flusswasserversorgung von London, das andere die Quellwasserversorgung von Paris betreffend, mögen hier angeführt werden, um zu zeigen, durch welch umfassende permanente Maßregeln man neuerdings den Schutz solcher Trinkwasserversorgungen, die notgedrungen ihren Bedarf aus einem weit ausgedehnten und entlegenen Bezirke beziehen, wirksam erreicht.

In London (Nocht[16]) übt eine besondere Aufsichtsbehörde (die »Thames Conservancy«) eine permanente strenge Kontrolle über alle der Themse, aus welcher die Londoner Wasserwerke schöpfen, zugehenden Zuflüsse, sowohl seitens der Uferbewohner als auch seitens der auf der Themse liegenden Boote aus; kein unreiner Zufluss wird gestattet; die Uferdistrikte (ein Gebiet, das schon 1892 gegen 500000 Einwohner umfasste) müssen ihre Abwässer durch Berieselung reinigen; die Boote dürfen weder Fäkalien noch Abfälle oder Schmutzwässer irgend welcher Art in den Fluss entleeren, sondern müssen dieselben an bestimmten Stellen an Land bringen; ja, bei größeren Ansammlungen von Booten werden die Abfallstoffe behördlicherseits abgeholt. — In Paris (Bienstock[17]) hat man — seitdem einmal erkannt war, dass das aus kreidigem (und daher für Bakterien stellenweise durchlässigem) Untergrund stammende Trinkwasser infektiösen Verunreinigungen seitens der im Quellgebiet liegenden Dörfer ausgesetzt ist, und seitdem bei der Epidemie von 1899 Typhusbazillen im Trinkwasser, sowie ihre Herkunft aus einem bestimmten Dorfe ganz zweifellos nachgewiesen war (Hanriot[16a]) — einen umfassenden Ueberwachungsdienst der von Paris etwa 100 km entfernten Quellgebiete und des von ihnen gelieferten Trinkwassers organisiert. Nach einem von Duclaux entworfenen Plane wurde zuerst für jede Quelle der Speisungs-Perimeter festgestellt, d. h. derjenige Umkreis, innerhalb dessen die auf besonders durchlässige Stellen gebrachten teils chemischen (Fluoresceïn), teils bakteriologischen Verunreinigungen (Bierhefe) noch nach der Quelle gelangen konnten; der Radius dieses Umkreises betrug bis 80 km. Innerhalb des Speisungs-Perimeters jedes Quellgebietes wurde ein sorgfältiger hygienischer Ueberwachungsdienst eingerichtet, der sich insbesondere mit den Trinkwasserverhältnissen, mit der Beseitigung der Abfallstoffe und vor allem mit der Ermittelung und Bekämpfung des Typhus in den betr. Dorfgebieten zu befassen hat; für jede Anzeige eines Typhusfalles wird eine Belohnung von 20 Fr. gezahlt, und die zur Bekämpfung des Typhus erforderlichen Materialien, ja selbst das Desinfektionspersonal, werden, der weiten Entfernung ungeachtet, von der Stadt Paris in das betr. verseuchte Gebiet geschickt. Für die zu dem betr. verseuchten Gebiet gehörigen Quellen werden dann besondere Schutzmaßregeln getroffen, eventuell die Quellen selbst für einige Zeit von der Wasserversorgung der Stadt ausgeschlossen. Außerdem wird das Wasser jeder Quelle täglich auf das Vorhandensein von Typhusbazillen geprüft, wobei jedesmal mehrere Hektoliter Wasser (d. h. der auf einem Chamberland-Filter verbleibende Rückstand derselben) zur Untersuchung gelangen; nach der neuen Methode Cambiers[18] gelingt es schon binnen 48 Std. vermittelst der Agglutinationsprobe die etwa vorhandenen Typhuskeime als solche mit Sicherheit zu erkennen. Daraufhin wird der betr. Aquädukt

sofort abgesperrt und erst dann wieder für die Trinkwasserversorgung der Stadt zugelassen, wenn eine mehrfach wiederholte Untersuchung die Abwesenheit von Typhusbazillen ergeben hat. — Die Erfolge dieses seit 1900 begonnenen und seitdem systematisch durchgeführten Systems ließen nicht auf sich warten; während in den Jahren 1899 und 1900 die Zahl der Typhustodesfälle noch 15 bezw. 17 pro Woche betragen hatte, sank sie in den Jahren 1901 und 1902 auf 7 bezw. 6 pro Woche! Im Jahre 1901 waren 5 mal, im Jahre 1902 2 mal Typhusbazillen in Quellwasser gefunden und demnach die entsprechenden Maßnahmen angeordnet worden.

Im übrigen sind die Maßnahmen zur Verhütung der seitens des Trinkwassers drohenden Infektion bei Typhus im Prinzip dieselben wie bei Cholera, nur dass sie bei Typhus einen mehr dauernden Charakter tragen.

Das gleiche gilt von den Regeln der individuellen Prophylaxe; nur darf man sich nicht verhehlen, dass mit Rücksicht auf die Tenazität des Typhuserregers und die Vielheit der Infektionsquellen und -wege, der persönliche Schutz gegen Typhus weit schwieriger ist als gegen Cholera. Im Hinblick hieraut wäre eine Schutzimpfung besonders exponierter Individuen (z. B. Reisende, Truppen, die nach uncivilisierten Ländern gehen u. s. w.) mittelst abgetöteter Kulturen nach dem Verfahren von Pfeiffer & Kolle, das von Wright später in Indien und bei der englischen Expeditionsarmee in Südafrika erprobt ist, bei Typhus sehr wohl zu erwägen; vergl. darüber das spezielle Kapitel über Immunität und Schutzimpfung in Bd. IV.

Endlich ist noch insbesondere der Bedeutung des Abdominaltyphus als Heeresseuche zu gedenken; in allen neueren Kriegen hat noch keine andere Seuche die Heere so furchtbar heimgesucht, wie gerade der Abdominaltyphus. Vergl. betr. Statistik und Maßnahmen die vom Kgl. preuß. Kriegsministerium herausgegebene Denkschrift[19]. Abgesehen von den im obigen dargelegten allgemeinen Maßnahmen seien aus derselben folgende Punkte besonders hervorgehoben. Mit Recht wird die Notwendigkeit der Ausbildung spezieller hygienischer Sachverständiger hervorgehoben, die den höhern Dienststellen zur Mitwirkung bei der Bekämpfung der Seuche beigegeben werden sollen. Ferner ist insbesondere auf die Notwendigkeit hingewiesen, die Armee von vornherein frei von Typhus zu halten durch Ausschluss aller infizierten Truppenteile oder verdächtigen Mannschaften (Rekonvaleszenten, Leute aus verseuchter Gegend) und durch schleunigste Isolierung (und thunlichst Rückbeförderung) aller Erkrankten, Verdächtigen und Observanden; ferner ist der Gefahren gedacht, die durch Typhuserkrankungen in der Civilbevölkerung (vergl. auch betr. Manövern bei Hünermann) sowie in der gegnerischen Armee (Kriegsgefangene) der eigenen Truppe drohen. Endlich ist die Notwendigkeit betont, das ganze System der Verhütung und Bekämpfung des Typhus in der Armee schon im Frieden (Manöver u. s. w.) vollständig zu organisieren, damit es im Kriegsfall ohne Schwierigkeit funktioniert.

Die in neuester Zeit hier und da aufgetretenen Epidemieen von Paratyphus (vergl. Bd. II, S. 281) sind nach denselben Grundsätzen zu bekämpfen wie die echten Typhusepidemieen. Es ist überhaupt noch fraglich, ob der Begriff des Paratyphus aufrechtzuerhalten ist. Die Untersuchungen über diese Unterart des echten Typhus sind noch nicht abgeschlossen.

Litteratur.

[1] R. Koch, Veröff. a. d. Gebiete des Militärsanitätswesens, 1903, Heft 21. — [2] Bornträger, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., 1901, Heft 3. — [3] Ewald, Internationale Beitr. z. inn. Med. Festschrift f. v. Leyden. Berlin 1902. Bd. 1, S. 126. — [4] v. Drigalski & Conradi, Zeitschr. f. Hyg., 1902, Bd. 39, S. 283. — [5] Schüder, ebd., 1902, Bd. 38, S. 343. — [6] Petruschky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1898, Bd. 23, S. 577. — [7] Reincke, ref. Hyg. Rundsch., 1901, S. 813. Veröff. d. Kais. Ges.-Amt., 1900, S. 8. — [8] Fuchs, Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 7. — [9] Schüder, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 44. — [10] Leake, Brit. med. journ., 1902, Febr. 15. — [11] Veeder, Medical record, 1902, July 26, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32 (Ref.) Nr. 22. — [12] Noder, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., Bd. 34, S. 251. — [13] Ebstein, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 1. — [14] Rapmund, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1897, Nr. 15. — [15] Veröff. d. Kais. Ges.-Amt., 1899, Nr. 6. — [16] Nocht, Hyg. Rundsch., 1899, Nr. 13, S. 652f. — [16a] Hanriot, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 29, S. 910. — [17] Bienstock, Hyg. Rundsch., 1903, Nr. 3. — [18] Cambier, Compt. rend. de l'acad. de sc., t. 132, Nr. 23. — [19] Veröffentl. a. d. Gebiete d. Militärsanitätswesens, 1900, Heft 17. — [20] Hünermann, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., 1901, Nr. 7, ref. Hyg. Rundsch., 1902, S. 1164. — [21] Conradi, v. Drigalski & Jürgens, Zeitschr. f. Hyg., 1903, Bd. 42. — [22] Ascher, Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öff. Sanitätswesen, 1902, 3. Folge, Bd. 24, Heft 3.

XI. Ruhr (Dysenterie).

Unter dem klinischen Sammelnamen der Ruhr oder Dysenterie werden (abgesehen von einigen andern noch nicht genügend definierten Krankheitsbildern, als »sporadische Ruhr«, »Ruhr der Irren« u. s. w.) gegenwärtig zwei wohlcharakterisierte und ätiologisch voneinander scharf verschiedene Infektionskrankheiten zusammengefasst: die endemische Amöbendysenterie (Amöbenenteritis) einerseits, — die epidemische, durch den Ruhrbacillus verursachte Ruhr andererseits. Vergl. betreffend Amöbendysenterie im Abschnitt »Protozoën« (Bd. I), betreffend epidemische Ruhr das betreffende spezielle Kapitel (Bd. II, S. 309 ff.) dieses Handbuchs. — Da die Infektionsquellen sowohl, wie der Uebertragungsmodus und auch die Grundzüge der Prophylaxe bei diesen beiden Krankheiten, trotz ihrer ätiologischen Verschiedenheit, völlige Uebereinstimmung aufweisen, so rechtfertigt sich die gemeinsame Besprechung an dieser Stelle.

Unter den Ausscheidungsprodukten des Kranken sind nur die Faeces infektiös; diese enthalten aber die Erreger in ungeheuren Mengen. Auch der Rekonvaleszent ist infektiös; vergl. ein eklatantes Beispiel der Verbreitung der epidemischen Ruhr durch einen scheinbar völlig Genesenen, Bd. II, S. 330! Bei der Amöbendysenterie geht die anfangs akute Erkrankung bei ungenügender Behandlung oft in einen chronischen Prozess über; solche Fälle können dann monate- oder selbst jahrelang infektiös bleiben. Ob auch bei der Ruhr völlig latente Fälle (»Bazillenträger«) vorkommen, ist noch unbekannt, nach Analogie mit Cholera und Typhus aber sehr wohl möglich.

Die Ansteckung erfolgt ausnahmslos durch Aufnahme infektiösen Materials in den Mund: für die Amöbendysenterie ist in dieser Beziehung auch ganz neuerdings durch die Untersuchungen Schaudinns[1] Klarheit geschaffen; während nämlich frühere Autoren (Kartulis[2a], Kruse & Pasquale[3]) bei empfänglichen Tieren (Katzen) nur per rectum, nicht aber per os künstliche Infektion erzielen konnten, erwies neuerdings Schaudinn, dass die natürliche Infektion per os ausnahmslos nicht durch die vegetative Form des Erregers (die Amöbe), sondern durch die Dauerform (die Cyste) zustande kommt. — Außerhalb des menschlichen Körpers finden weder die Dysenterieamöbe, noch

der Ruhrbacillus die natürlichen Bedingungen zur Vermehrung; dagegen vermögen sich beide Erreger sicher sehr lange Zeit in der Außenwelt zu erhalten; von den Dauerformen der Dysenterieamöbe ist durch SCHAUDINN nachgewiesen, dass sie mit Faeces in dünner Schicht angetrocknet noch nach vier Wochen infektionstüchtig waren; auch der Ruhrbacillus hält sich oberflächlich angetrocknet mehrere Monate (KRUSE [4a]) und vermag (in feuchter Erde) sogar zu überwintern (G. SCHMIDT [5]); dadurch erklärt sich vielleicht das mehrfach beobachtete Wiederaufleben von Ruhrepidemieen im darauffolgenden Jahre. — Hiernach ergiebt sich als hauptsächliche Aufgabe der Prophylaxe, den erkrankten Menschen, sowie seine infektiösen Ausscheidungsprodukte unschädlich zu machen und vor allem die Verstreuung der Faeces zu verhüten.

Die Infektionswege der Ruhr sind dieselben wie die der Cholera (vergl. daselbst); für die Praxis kommen in erster Linie Kontaktinfektion und Verbreitung durch Trinkwasser in Betracht. Die Empfänglichkeit des Menschen für die Ruhrinfektion scheint sehr bedeutend und sehr allgemein verbreitet zu sein (BORNTRÄGER [6]).

Die Maßnahmen zur Bekämpfung der Ruhr bieten viel Aehnlichkeit mit denen gegen den Abdominaltyphus, weshalb betreffend aller Einzelheiten auf das vorhergehende Kapitel verwiesen werden kann; von einer systematischen Bekämpfung (die am besten von besonderen in den verseuchten Gebieten gelegenen Instituten ausgeht) ist hier wie dort eine völlige Ausrottung der Seuche (R. KOCH [7]) zu erwarten. — KRUSE [4] hat das große Verdienst, zuerst auf das Anwachsen der Ruhrgefahr in Deutschland innerhalb der letzten Jahre und auf die große Bedeutung der Ruhr als Volkskrankheit (speziell im westfälischen Industriebezirk) hingewiesen und durch seine Studien über den Erreger die Frage der Ruhrbekämpfung in Deutschland in Fluss gebracht zu haben. — Lediglich von epidemiologischen Beobachtungen ausgehend, hatte übrigens schon 1895 bei der Epidemie im Regierungsbezirke Danzig BORNTRÄGER [6] in mustergiltiger Weise die Grundlinien der praktischen Prophylaxe angegeben.

In erster Linie steht, wie überall, die Ermittelung der Fälle. Zu diesem Zwecke ist die Anzeige für alle Fälle obligatorisch zu machen; auch leichte und sporadische Fälle dürfen hiervon nicht ausgenommen sein, da man vom rein klinischen Standpunkte aus nie wissen kann, ob es sich um einen infektiösen oder nichtinfektiösen Fall handelt.

Die bakteriologische Untersuchung ist das einzig Ausschlaggebende. Glücklicherweise ist dieselbe sowohl bei der Amöbenenteritis (abgesehen von chronischen Fällen mit spärlichem Amöbenbefund) als auch bei der epidemischen Ruhr verhältnismäßig leicht; bei letzterer kommt noch als wertvolles Hilfsmittel (besonders für Gruppenuntersuchungen) die nach Art der WIDALschen Reaktion beim Typhus anzustellende spezifische Reaktion mit dem Blutserum der Kranken hinzu. Auf regelmäßige bakteriologische Untersuchungen der Rekonvaleszenten, sowie der Personen in der Umgebung des Ruhrkranken ist ebensogroßer Wert zu legen wie bei Abdominaltyphus.

Unter allen Umständen ist der Ruhrkranke zu isolieren, und zwar wenn möglich im Hospital bezw. in einer transportablen Baracke. Wo das nicht ausführbar ist, muss mindestens auf Isolierung in der Wohnung gedrungen werden, und ist vor allem Benutzung gemeinsamer Abtritte zu verhindern. Auch leichte Fälle sind zu isolieren und insbesondere von der Arbeit auszuschließen (Bergwerke, Fabriken u. s. w.);

da diese Maßregel im eigensten Interesse der Arbeitgeber erfolgt, so sollten die von der Arbeit ausgeschlossenen Leichterkrankten unbedingt für den ausfallenden Erwerb entschädigt werden. Auch würde hierdurch die Durchführung der Isolierung sehr erleichtert und der Verheimlichung der Fälle vorgebeugt. — Die Angehörigen sind, wenn möglich, mit Ruhrserum prophylaktisch zu impfen (nach Kruse[4d] ein Viertel der Heildosis anzuwenden) und jedenfalls über die Ansteckungsgefahren und über persönliche Schutzmaßregeln in geeigneter Weise zu belehren (vergl. z. B. Ruhrmerkblatt, bearbeitet im Kaiserl.-Gesundheits-Amt); event. sind diejenigen Häuser, in welchen sich Ruhrkranke befinden, durch Tafel oder dergl. zu bezeichnen. — Die Isolierung des Erkrankten soll so lange dauern, bis derselbe nicht mehr infektiös ist.

Um bei der Amöbenenteritis den Uebergang der Erkrankung in die ungemein langwierige chronische Form zu verhüten, ist das beste Mittel eine energische antiparasitäre Behandlung mittelst der von Kartulis[2bc] angegebenen Tanninklystiere (hohe Darmeingießung, Enteroklyse), eine Behandlung, durch welche die vollständige Heilung meist schon nach wenigen Tagen erfolgt. — Bei der durch den Ruhrbacillus bedingten Erkrankung scheint eine ähnlich (d. h. in ätiologischer Beziehung) wirksame Behandlung nach Shiga[8] und Kruse[4d] durch die Blutserumtherapie ermöglicht zu sein. — Beide letztere Methoden, obgleich in erster Linie zu kurativen Zwecken angewandt, haben auch in prophylaktischer Beziehung eine hohe Bedeutung, indem sie den Krankheitsverlauf abkürzen, sowie vor allem den Uebergang in die schwierig kontrollierbare chronische Form verhindern und damit die Infektionsquellen wirksam verstopfen.

Die Maßnahmen im Krankenzimmer, und insbesondere die Unschädlichmachung der vom Kranken gelieferten infektiösen Ausscheidungsprodukte sind ähnlich wie bei Typhus zu handhaben; doch liegt bei der Ruhr die Sache einfacher, indem erstens nur die Faeces, nicht aber der Harn, in Betracht kommen, und indem zweitens Verstäubung des Erregers wohl nicht zu fürchten ist. —

Betreffs aller anderen Maßnahmen vergleiche bei Abdominaltyphus; nur sei hier noch ganz besonders der Gefahren gedacht, die durch Verstreuung der Dejekte entstehen; am besten ist es, alle Oertlichkeiten in der Umgebung eines Ruhrfalles, die mit Wahrscheinlichkeit als infiziert zu betrachten sind (als Dunghaufen, enge Höfe und Gassen, Rinnsteine u. s. w.) prophylaktisch (mit Kalkmilch) zu desinfizieren.

Endlich ist, im Hinblick auf die Thatsache, dass die Ruhr sehr häufig durch ambulante Fälle verbreitet wird, besondere Aufmerksamkeit den aus ruhrverseuchten Ortschaften (oder selbst Provinzen) zureisenden Personen zuzuwenden; insbesondere gilt dies von den auf dem Lande oder in industriellen Bezirken zur Zeit vermehrter Arbeitsgelegenheit (Ernte, Zuckerkampagne u. s. w.) umherziehenden Arbeitern, die nachweislich sowohl im Osten Deutschlands (Bornträger[6]), als auch im rheinisch-westfälischen Industriebezirk (Kruse[4a]) die Ruhr besonders häufig verschleppen. Diese Leute sollten auf der Reise und am Ankunftsort etwa 1—2 Wochen ärztlich beobachtet werden; außerdem sollen ihre hygienisch meist ganz ungenügenden Unterkunftsräume (ländliche Massenquartiere, Herbergen, Asyle) unter ständiger ärztlicher Kontrolle stehen und daselbst auf Einrichtung bezw. Improvisation hygienisch einwandfreier Trinkwasserversorgung und Latrinen gedrungen werden.

Litteratur.

[1] SCHAUDINN, Arb. Kais. Ges.-Amt, 1903. — [2a] KARTULIS, Virch. Arch., 1886, Bd. 105. — [2b] Ders., »Dysenterie« in Nothnagels Handbuch der spec. Pathol. u. Ther., Bd. 5, 3. Teil. — [2c] Ders., »Behandlung der Dysenterie« in Pentzoldt & Stintzings Handb. d. Therap. inn. Krankh., 1902, Bd. 1, 3. Aufl. — [3] KRUSE & PASQUALE, Z. f. Hyg., Bd. 16. — [4a] KRUSE, Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., 1900, Bd. 19, S. 189. — [4b] Ders., Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 40. — [4c] Ders., ebd., 1901, Nr. 23/24. — [4d] Ders., ebd., 1903, Nr. 1 u. 3. — [5] G. SCHMIDT, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31 (Orig.), Nr. 11. — [6] BORNTRÄGER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, Heft 3. — [7] R. KOCH, Veröff. a. d. Gebiete d. Militärsanitätswesens, 1903, Heft 21. — [8] SHIGA, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 43—45.

XII. Weilsche Krankheit (infektiöser Icterus).

Der Erreger, Bac. proteus fluorescens (JÄGER[1]) wird fast stets durch infiziertes Wasser auf den Menschen übertragen; insbesondere sind mehrere Epidemieen beim Militär beschrieben (JÄGER[1], Sanitätsbericht über die Kgl. Preuß. Armee 1898/99[2]), wo infiziertes Badewasser (Flusswasser) die Ansteckung vermittelt hatte (indem beim Baden kleine Mengen von Wasser sehr leicht in den Mund gelangen). In der von JÄGER[1] untersuchten Epidemie konnte die Infektionsquelle ermittelt werden; oberhalb der betr. Badeanstalt waren in den Fluss zahlreiche an einer Epizootie verendete Hühner geworfen worden und die Untersuchung ergab, dass die Erreger dieser Hühnerepizootie identisch mit dem oben genannten Bac. proteus fluorescens waren; in den letzterwähnten Epidemieen war die Infektion seitens Flusswasser erfolgt, das infolge plötzlich eingetretenen Hochwassers schon für die grobsinnliche Betrachtung stark verunreinigt war.

Hiernach ergiebt sich für die Prophylaxe der WEILschen Krankheit in erster Linie Sorge für tadelloses Trink- und Badewasser. Oeffentliche Badeanstalten (vergl. auch bei Trachom) sollten unter ständiger ärztlicher Aufsicht stehen, und insbesondere sollten Flussverunreinigungen durch Abfallstoffe in der Nähe von Badeanstalten nicht geduldet werden. — Selbstverständlich ist, beim Auftreten von Fällen WEILscher Krankheit, sofort das Baden in dem verdächtigen Flusswasser amtlich zu verbieten. Ebenso wäre es ratsam, schon prophylaktisch ein temporäres Badeverbot für die Zeitdauer zu erlassen, während der ein Fluss durch Hochwasser sehr stark verunreinigt ist. Handelt es sich um stehendes Wasser (Teich), so könnte auch die Desinfektion des Wassers mit Chlorkalk in Betracht kommen (vergl. oben S. 47).

Daneben darf nicht vergessen werden, dass auch Faeces und Harn des Erkrankten infektiös sind; vergl. über den Nachweis des Erregers in diesen Ausscheidungsprodukten bei JÄGER[1] und CONRADI & VOGT[3]. Daher ist der Erkrankte zu isolieren und sind dieselben Maßnahmen gegen Kontaktinfektion zu ergreifen, wie bei Abdominaltyphus (vergl. daselbst).

Litteratur.

[1] JÄGER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11. — [2] Sanitäts-Bericht über d. Kgl. preuß. Armee 1898/99. Berlin (Mittler) 1902. — [3] CONRADI & VOGT, Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 283.

Infektionskrankheiten durch Blutparasiten, Uebertragung durch stechende Insekten.

XIII. Malariaerkrankungen.
(Tertiana — Quartana — Tropenfieber.)

Da die Prophylaxe der Malariaerkrankungen schon im Bd. I dieses Handbuchs von Ruge eingehend dargestellt wurde, seien hier nur des Zusammenhangs halber die Grundsätze einer rationellen Malariaprophylaxe kurz zusammengestellt.

Die Maßnahmen gegen Malaria in früherer Zeit basierten auf der nunmehr als irrig erkannten Annahme, dass der Erreger dieser Krankheit in sumpfigem Boden die natürliche Stätte seiner Existenz und Vermehrung habe und von da nur gelegentlich durch die Luft auf den Menschen übertragen werde; die Maßnahmen richteten sich daher in erster Linie gegen den Boden (Trockenlegung von Sümpfen, dichte Pflasterung in Städten u. s. w.), waren aber schon wegen ihrer Kostspieligkeit nur in den seltensten Fällen und nur ganz allmählich durchführbar. Immerhin wurden in manchen Fällen Erfolge erzielt, indem durch diese Maßregeln die Brutstätten der Mücken beschränkt bezw. vernichtet wurden.

Eine allgemein anwendbare rationelle Prophylaxe war erst möglich, nachdem durch die Forschungen der letzten Jahre, insbesondere durch R. Koch, der Entwicklungscyclus der Malariaparasiten und die epidemiologischen Verhältnisse der Malaria völlig klargestellt waren. Die Hauptthatsachen, auf welche sich eine rationelle Prophylaxe der Malaria heutzutage zu stellen hat, sind die folgenden:

Die Malaria wird von Mensch zu Mensch ausschließlich durch die Stiche gewisser Mückenarten (Anopheles) übertragen, innerhalb welcher der Parasit ein exogenes Entwicklungstadium durchmacht. Der Entwicklungscyclus des Erregers ist vollständig und lückenlos bekannt; es bleibt darin kein Platz mehr für irgend ein anderes Entwicklungsstadium, sei es im Boden oder Wasser u. s. w. Auch ist außer dem Menschen keine Tierspecies für echte Malaria empfänglich (die bei Affen, Rindern und Vögeln gefundenen Parasiten sind von den menschlichen Malariaerregern artverschieden). Die Malariaparasiten leben also nur im Menschen und im Anopheles; die Prophylaxe kann sich daher im Prinzip ebensowohl auf die eine als auf die andere dieser beiden Seiten richten.

Maßnahmen gegen die Mücken sind in mehrfachen Beziehungen möglich. Das radikalste Mittel wäre unzweifelhaft die möglichst ausgedehnte Vernichtung der Mücken bezw. ihrer Brut (in den Wohnungen durch Ausräuchern — im Freien durch Trockenlegung des Bodens, durch Auffüllen kleiner Tümpel, Ueberschichten der Wasserlachen mit Petroleum u. s. w.). Diese Maßnahmen mögen unter günstigen örtlichen Umständen in begrenztem Umfange praktisch durchführbar sein; ihre allgemeine Durchführung, zumal in den vegetationsreichen tropischen Ländern (um die es sich ja meist gerade handelt) ist hingegen eine bare Unmöglichkeit, da hier die Mücken schon in den zahllosen an den Pflanzen selbst vorhandenen kleinen Wasseransammlungen genügende Brutstätten finden. — Andererseits ist zu versuchen, ob nicht eine vollständige Fernhaltung der Mücken vom Menschen möglich ist. In dieser Beziehung ist zunächst an die experimenti causa in Malariagegenden erstellten sog. »mückensicheren Häuser« zu erinnern, die durch

Drahtnetze an Fenstern und Thüren gegen das Eindringen von Mücken absolut sicher geschützt sind und deren Insassen thatsächlich selbst inmitten der berüchtigsten Malariagegenden von der Erkrankung verschont bleiben; für die allgemeine Anwendung ist das System selbstverständlich ungeeignet. Dagegen ist ein praktisch brauchbares und sehr bewährtes Schutzmittel der Gebrauch eines Moskitonetzes während der Nacht. Auch durch schützende Körperbedeckungen (Schleier, Handschuhe) sowie durch Entwicklung von Rauch oder Anwendung riechender Stoffe ist wenigstens zeitweise, bei besonders gefährlichen Infektionschancen, ein gewisser Mückenschutz möglich; doch sind alle diese Mittel unzuverlässig und für allgemeine Anwendung unbrauchbar. Auch durch zweckmäßige Auswahl des Wohnhauses ist in manchen Fällen eine gewisse Fernhaltung der Mücken ausführbar; dasselbe liege, wenn möglich, auf einer Anhöhe (wohin die Mücken nicht so leicht gelangen) und jedenfalls entfernt von Eingeborenenquartieren, in denen es von malariakranken Kindern und infolge dessen auch von infizierten Mücken wimmelt.

Viel aussichtsvoller ist die systematische Bekämpfung des Malariaparasiten im erkrankten Menschen, wozu wir ja übrigens schon, wie R. Koch bemerkt, durch therapeutische Rücksichten genötigt sind. Es ist nach den oben skizzierten Verhältnissen des Entwicklungscyclus des Malariaparasiten ohne weiteres klar, dass, wenn zu einer gegebenen Zeit und an einem gegebenen Ort die Malariaparasiten in sämtlichen erkrankten Menschen durch rationelle Chinintherapie beseitigt wären, die Malaria an diesem Ort (abgesehen von erneuter Einschleppung) definitiv verschwinden müsste. Vorbedingung für ein solches Vorgehen ist natürlich die vollständige Erkennung aller Malariafälle. Die praktische Ausführbarkeit dieser Forderung wird sehr erleichtert durch die von R. Koch aufgefundene Thatsache, dass in endemischen Malariagebieten die Malaria eine exquisite Kinderkrankheit ist; in solchen Gebieten finden sich Parasiten nur bei Kindern unter 5—10 Jahren, während sämtliche ansässigen Erwachsenen immun sind. Bei der systematischen Ermittelung der Malariafälle hat man also letzteren Teil der Bevölkerung gar nicht zu berücksichtigen, sondern nur Massenuntersuchungen bei Kindern und den kürzlich (seit etwa 3 Jahren) zugewanderten Erwachsenen zu machen; hierzu ist natürlich eine genügende Anzahl von speziell für die Malariauntersuchung vorbereiteten Tropenärzten erforderlich. Die solchergestalt vermittelten Malariafälle werden darauf systematisch mit Chinin behandelt; d. h. das Chinin ist in resorptionsfähiger Form (saurer Lösung) und in genügend grosser Dosis (bei Kindern für jedes Altersjahr $^1/_{10}$ g, — bei Erwachsenen 1 g) 4—6 Stunden vor dem zu erwartenden Anfall zu geben und damit täglich so lange fortzufahren, bis die Parasiten aus dem Blute verschwunden sind. Für Verhütung von Rezidiven sind hierauf die geheilten Fälle während mindestens zweier Monate mit Chinin in der Weise zu behandeln, dass an je zwei (oder, wenn nötig, drei) aufeinander folgenden Tagen mit einer freien Zwischenzeit von 7 Tagen (d. h. an jedem achten und neunten Tage) je 1 g (in hartnäckigen Fällen $1^1/_2$ g) Chinin genommen wird. In analoger Weise lässt sich durch regelmäßiges Einnehmen von je $^1/_2$ g Chinin ein wirksamer individueller Schutz erzielen; diese Chininprophylaxe kann bei zeitweilig exponierten Personen (Aufenthalt in Malariahäfen, Expeditionen u. s. w.) gute Dienste leisten. —

Der einzigen Schwierigkeit, welche die systematische Chinindarreichung bei gewissen empfänglichen Personen bietet, nämlich der Entstehung von Schwarzwasserfieber, lässt sich durch anfängliche vorsichtige Steigerung der Dosis, mit genauer Beobachtung von Körpertemperatur und Harn, wirksam begegnen.

Die auf diese Weise organisierte und systematisch durchgeführte Bekämpfung der Malaria hat in Stephansort (Neu-Guinea) die Malaria binnen weniger Monate bis auf ganz vereinzelte Fälle völlig zum Verschwinden gebracht.

Litteratur.

Vergl. R. Koch, »Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Malariaexpedition«. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 49/50. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, 1. 1903. — Sonstige Litteratur bei Ruge, Bd. I dieses Handbuches.

XIV. Gelbfieber.

Der Erreger ist im Blute der Kranken enthalten, wie aus den positiven Resultaten der Uebertragungsversuche auf Menschen (Reed, Carrol & Agramonte[1]) unzweifelhaft hervorgeht; der Erreger ist so klein, dass er die Poren des Berckefeldschen Filters passiert (gleichfalls durch Uebertragung des filtrierten Serums auf den Menschen nachgewiesen, Reed & Carrol[2]), weshalb er sich auch der direkten mikroskopischen Erforschung entzieht. Dieselben Autoren ermittelten ferner den natürlichen Infektionsmodus des Gelbfiebers; die Ansteckung findet statt durch den Biss einer bestimmten Mückenart (Culex fasciatus, Stegomya fasciata), die dem Gelbfieberparasiten als Zwischenwirt dient; das Insekt vermag erst 12 Tage, nachdem es infiziertes Blut gesogen, Gelbfieber zu übertragen.

Hiernach ergiebt sich als Basis einer rationellen Prophylaxe die Forderung: einerseits sämtliche Gelbfieberpatienten mückensicher zu isolieren und auf diese Weise zu verhindern, dass Mücken infektiöses Blut in sich aufnehmen — andererseits die (möglicherweise schon infizierten) Mücken in der Wohnung des Gelbfieberkranken zu vernichten und überhaupt in der ganzen infizierten Oertlichkeit und Umgebung den Kampf gegen die Moskitos aufzunehmen. Diese Maßnahmen haben sich bei ihrer systematischen Anwendung in Havanna in der That glänzend bewährt (Gorgas[3]), — während es nach dem früheren System (mittelst Desinfektion der Wohnungen und Effekten der Gelbfieberkranken) nicht gelungen war, die Seuche wirksam zu bekämpfen. Der neue Sanitätsdienst zur Bekämpfung des Gelbfiebers wurde nun in folgender Weise organisiert. Jeder Gelbfieberkranke wurde sogleich, entweder im Hospital oder ausnahmsweise im eigenen Hause, in einem vollständig mückensicheren Zimmer, dessen Fenster und Thüren mit Drahtnetz verschlossen waren, untergebracht. Darauf wurde in den infizierten Räumen, nach Schließung von Thüren und Fenstern und nach Abdichtung aller sonstigen Oeffnungen, die den Mücken Ausweg bieten konnten, sämtliche im Raume vorhandenen Moskitos mit Schwefelräucherung vernichtet, — worauf dann die Wohnung sofort, ohne irgend welche weitere Desinfektion, freigegeben werden konnte. Um eine möglichst prompte Durchführung dieser Maßregeln, ohne jeden Zeitverlust zu ermöglichen, wurden Sanitätswachen organisiert, von denen sich, auf telephonische Benachrichtigung hin (ganz ähnlich wie bei einer Feuerwehr) eine fliegende Kolonne nach dem betreffenden Gelbfieberhause begab. — Außerdem

wurden in Stadt und Umgebung durch Bedecken aller kleinen Wassertümpel u.s.w. mit Oel die Brutstätten der Moskitos unschädlich gemacht.

Die Bedingungen für das Gelingen eines solchen auf die Vernichtung der infizierten Mücken aufgebauten Systems liegen beim Gelbfieber aus mehreren Gründen viel günstiger als bei der Malaria; erstens giebt es (soweit bisher bekannt) beim Gelbfieber keine latenten Fälle; Träger der Infektion sind vielmehr nur die frischen, meist sogleich mit schweren Symptomen einsetzenden und daher relativ leicht erkennbaren Fälle: man kann daher meistens noch rechtzeitig einschreiten um den Infektionsstoff sogleich nach Verlassen des menschlichen Körpers, d. h. innerhalb der in der unmittelbaren Umgebung befindlichen Moskitos abzufangen und unschädlich zu machen. Andererseits hinterlässt das Gelbfieber (auch der durch Moskitobiss künstlich erzeugte Anfall) Immunität gegen erneute Infektion; Finlay[4] behauptet sogar, diese künstliche Infektion praktisch zur Immunisierung empfehlen zu können, indem er die zu schützenden Personen von Mücken stechen ließ, die nicht länger als 6 Tage vorher an einem Gelbfieberkranken Blut gesogen hatten; daraufhin erfolge bei den Geimpften ein nur leichter Gelbfieberanfall, der jedoch einen hinreichend hohen Grad von Immunität erzeuge. Demgegenüber stellten jedoch Reed, Carrol & Agramonte fest, dass die Mücke überhaupt erst 12 Tage, nachdem sie Blut gesogen hat, zur Infektion tüchtig sei, und dass ihr Biss vor dieser Zeit wahrscheinlich keine Immunität erzeugt. — Betreffs der individuellen Prophylaxe ergeben sich die Regeln bezüglich des Mückenschutzes (insbesondere Gebrauch des Moskitonetzes bei Nacht) ganz wie bei Malaria; ganz besonders ist der Aufenthalt in den dumpfen feuchten Gelbfieberquartieren (Bordelle!) bei Nacht zu vermeiden; schon vor Entdeckung der Rolle der Moskitos für die Uebertragung des Gelbfiebers berichtet Sanarelli[5] aus Rio de Janeiro, dass dort die Fremden als untrügliches Schutzmittel erkannt haben, in der warmen Jahreszeit (in der Gelbfieber epidemisch vorkommt) nie in der Stadt, sondern stets in dem benachbarten 800 Meter hoch gelegenen Villenvororte Petropolis zu schlafen.

Die Regelung der Quarantänevorschriften bei Gelbfieber ist einfach, nachdem der natürliche Infektionsmodus erkannt und nachdem festgestellt ist (ebenfalls durch die amerikanische Kommission in Havanna[1]), dass die maximale Dauer der Inkubationsperiode sich auf höchstens sechs Tage beläuft. Demgemäß wären Schiffe zum freien Verkehr zuzulassen, wenn mindestens eine Woche seit Verlassen eines infizierten Hafens oder seit mückensicherer Isolierung des letzten Falles an Bord verflossen ist, ohne dass sich neue Gelbfieberfälle ereignet haben. Für ankommende Passagiere ist ärztliche Inspektion bei der Ankunft und Stellung unter Beobachtung (keine Quarantäne) während 7 Tagen einzurichten.

Litteratur.

[1] Reed, Carrol & Agramonte, Boston med. and surg. journ., 1901, Nr. 14. Ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 31 (Ref.) Nr. 2. — [2] Reed & Carrol, ref. ebd., 1902, Bd. 31, Nr. 10. — [3] Major Gorgas, Lancet, 1902, 9. sept. — [4] Finlay, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 31 (Ref.) Nr. 16. — [5] Sanarelli, ref. Hyg. Rundsch., 1899, S. 20.

XV. Fleckfieber (Typhus exanthematicus).

Falls sich die neuerlichen Befunde von E. Gotschlich[1] über das Vorkommen von endoglobulären (dem Apiosoma des Texasfiebers ähnlichen) Parasiten im Blute von Fleckfieberkranken durch weitere Untersuchungen bestätigen sollten,

so würden die biologischen Eigenschaften dieses Erregers vortrefflich mit den beim Fleckfieber gemachten epidemiologischen Erfahrungen übereinstimmen. Schon längst hat man angenommen, dass für die Uebertragung des Fleckfiebers stechende Insekten (Ungeziefer) in Betracht kommen; nur so allein gelingt es, die überaus merkwürdige Thatsache (von der Verfasser selbst sich in Aegypten des öfteren überzeugen konnte) zu erklären, dass das Fleckfieber — diese unter unhygienischen Verhältnissen (in überfüllten Gefängnissen, in schmutzigen Herbergen, in Massenquartieren, sowie unter dem Einfluss von Hunger, Schmutz und Elend) so überaus ansteckende Krankheit — in geordneten Verhältnissen (bei Ueberführung des Patienten ins Hospital oder bei Verpflegung in einer guten Familie, kurz überall da, wo peinliche Reinlichkeit herrscht) so gut wie gar nicht infektiös ist; wenigstens sah Verfasser unter solchen Verhältnissen nie eine Uebertragung der Krankheit, selbst wenn der Kranke sich in intimstem dauernden Kontakt mit seinen Angehörigen befand. — Es ist nicht möglich, dieses so auffallende Verhalten allein durch verminderte Widerstandskraft der unter hygienisch ungünstigen Bedingungen lebenden Individuen zu erklären, obgleich diesem Faktor unzweifelhaft eine bedeutsame Mitwirkung zukommt; denn auch Personen, deren Ernährungszustand und deren sonstige hygienische Verhältnisse nichts zu wünschen übrig lassen (Aerzte und Pfleger), acquirieren innerhalb des infizierten Milieus erfahrungsgemäß sehr leicht die Infektion selbst bei nur vorübergehendem Aufenthalt! Das Fleckfiebercontagium haftet viel mehr (und daselbst trotz aller Maßnahmen ganz besonders zäh) an der infizierten Lokalität als am Patienten selbst. Alles das erklärt sich ungezwungen aus der Annahme, dass der Infektionserreger durch Bisse von Ungeziefer übertragen wird; ganz besonders verdächtig sind in dieser Beziehung die Wanzen, teils nach Analogie mit den weiter unten zu erwähnenden Befunden bei Recurrens, teils weil gerade die Wanzen (ganz ähnlich wie das Fleckfieber) nur unter unhygienischen Verhältnissen massenhaft vorkommen, während z. B. Flöhe (wenigstens nach des Verfassers Erfahrungen in Aegypten) sozusagen ubiquitär sind. Auch der erfahrungsgemäß gerade beim Fleckfieber festgestellte günstige Einfluss der Ventilation ist unzweifelhaft in dem Sinne zu deuten, dass gut ventilierte Räume in der Regel auch sonst in hygienischer Beziehung einwandfrei sind, während umgekehrt schlecht ventilierte dumpfe Wohnungen meistens auch Stätten für Schmutz und Ungeziefer darstellen; dass übrigens die Ventilation für sich allein, falls die sonstigen hygienischen Bedingungen nicht erfüllt sind, z. B. in Zeltlagern, keinerlei Garantie gegen das Umsichgreifen der Epidemie bietet, hatte Verfasser gleichfalls Gelegenheit selbst zu beobachten.

Hiernach ergiebt sich als Basis einer rationellen Prophylaxe: einerseits strenge Isolierung jedes Falles in Räumen, in denen auf größte Reinlichkeit und insbesondere auf möglichst vollständige Abwesenheit von Ungeziefer zu achten ist; andererseits Vernichtung des Ungeziefers in der Wohnung des Patienten.

Zwecks Durchführung der Isolierung des Kranken ist selbstverständlich obligatorische Anzeige aller Fälle zu verlangen, wie dies auch im Deutschen Reichsseuchengesetz geschehen. Hier erhebt sich aber sogleich die Schwierigkeit, dass (wie Verf. wiederum aus eigener Erfahrung in Aegypten berichten kann) häufig leichteste Fälle vorkommen, die binnen wenigen Tagen ablaufen und ohne Exanthem, nur mit Erscheinungen von seiten der oberen Luftwege und Gliederschmerzen einhergehen und demnach sehr leicht mit Influenza verwechselt werden können, dabei aber durch ihr epidemiologisches Ver-

halten sich ganz unzweifelhaft als Fleckfieber dokumentieren. Auch in der europäischen Litteratur sind übrigens genügend zahlreiche Beispiele von Weiterverbreitung des Fleckfiebers durch solche ambulante Fälle (besonders Vagabunden[14]) enthalten; insbesondere hat Drasche[2] auf die Gefahr hingewiesen, dass fiebernde Kranke schon vor dem Ausbruch des Exanthems die Infektion weiterzuverbreiten vermögen. Falls die spezifische Bedeutung der eingangs dieses Kapitels erwähnten Blutbefunde bei Fleckfieber sich bestätigt, so wäre dadurch viel für die rechtzeitige Erkenntnis solcher leichtesten Fälle gewonnen; unterdessen wird man in Epidemiezeiten jedenfalls auch bei leichtem klinischen Befund an die Möglichkeit von Fleckfieber denken und den Fall entsprechend behandeln. Ganz besonders gilt dies in Milieus, in denen erfahrungsgemäß häufig Fleckfieber vorkommt (Herbergen, Pennen, Asyle, Gefängnisse); solche Anstalten sind in Epidemiezeiten dauernd unter sorgfältiger ärztlicher Beobachtung zu halten und jeder auch nur leicht verdächtige Fall ist sofort zu isolieren. — Personen, die mit Fleckfieberkranken im gleichen Raume zusammen geschlafen haben oder sonst mit ihnen in engem Kontakt gewesen sind, müssen unter ärztliche Beobachtung gestellt werden, und zwar während einer Dauer von 3 Wochen, da erfahrungsgemäß (auch Verf. sah einige ganz unzweifelhafte Fälle) die Inkubationsperiode zuweilen diese Zeitdauer erreichen kann. — Vereinzelte Fälle von Flecktyphus können unbedenklich in ein gewöhnliches Isolierspital aufgenommen werden, bei Auftreten einer größeren Epidemie empfiehlt es sich hingegen, ein besonderes Fleckfieberhospital, am besten außerhalb des bewohnten Ortes, zu improvisieren (etwa mittelst transportabler Baracken u. s. w.); denn man darf sich nicht verhehlen, dass die Forderung, das Hospital frei von Ungeziefer zu erhalten, bei massenhafter Aufnahme so schmutziger Individuen, wie sie meistens in Frage kommen, sehr schwer durchführbar ist, und dass andererseits das Fleckfiebercontagium, da wo es sich einmal festgesetzt hat, sehr schwer wieder auszurotten ist; es ist ja auch bekannt wie schwer Wanzen da zu entfernen sind, wo sie sich einmal eingenistet haben.

Mosler[2a] empfahl daher, nach seiner eigenen reichen Erfahrung, kurzer Hand Verbrennung der ganzen Fleckfieberbaracke nach Beendigung der Epidemie. Jedenfalls ist alles wertlose Material zu verbrennen (Matratzen u. s. w.) und sind im übrigen alle Einrichtungsgegenstände so einzurichten, dass sie leicht durch strömenden Dampf desinfiziert, resp. von den anhaftenden Wanzen befreit werden können; z. B. sind hölzerne Betten ganz unzulässig. Desgleichen sind sämtliche Effekten des Patienten im strömenden Dampf zu desinfizieren. Für die Desinfektion der Wohnungen von Fleckfieberkranken eignet sich am besten Abwaschung von Wänden und Fußböden mit 5 proz. Karbolsäure; die in Fugen des Holzwerks oder Mauerwerks enthaltenen Wanzen werden am besten durch Abwaschen mit roher Salzsäure bezw. durch Ausbrennen mittelst Aeolipile unschädlich gemacht. Sublimat, selbst in 2 promill. Lösung, tötet Wanzen bei kurzdauernder Einwirkung nicht sicher; Formalin dringt wahrscheinlich nicht sicher genug in die Ritzen und Spalten ein, wo die Wanzen ihre Schlupfwinkel haben. Karliński[3] berichtet über eine in Kleinasien übliche, äußerst wirksame Art der Wanzenvertilgung, nämlich durch Räucherungen mit Paprika, wobei jedoch der betr. Raum abgeschlossen sein muss, damit der Rauch in alle Ritzen und Fugen dringt. — Durchseuchte Gebäude, z. B. Gefängnisse, sind am besten für einige Zeit ganz zu evakuieren und wiederholt strengstens zu desinfizieren, um einer Wiederkehr der Epidemie vorzubeugen.

Wie schon erwähnt ist das Fleckfieber besonders für Aerzte und Krankenpfleger eine gefürchtete Krankheit; am besten verwendet man nur durchseuchtes (und demnach immunisiertes) Pflegepersonal. Wo dies nicht möglich ist, sollen jedenfalls alle Schutzmaßregeln für die Pfleger (vgl. »Allg. Prophylaxe« S. 33 f.) strengstens durchgeführt werden. Insbesondere ist in Fleckfieberspitälern die Einrichtung zu treffen, dass die Schlafräume des Pflegepersonals ganz getrennt von den Krankensälen und am besten in einiger Entfernung von den letzteren, sich befinden. Vor dem Schlafraum muss sich ein Vorraum befinden, in dem der Pfleger jedesmal vor und nach Antritt seiner Dienststunden die Kleider wechselt; denn es ist darauf zu halten, dass der Pfleger im Krankensaal nicht nur einen leinenen Ueberrock, sondern am besten einen ganzen auswechselbaren waschbaren Anzug trägt. Endlich ist, nach analogen günstigen Erfahrungen von KARLIŃSKI[3] bei Recurrens ausgiebige Anwendung von Insektenpulver zur Einreibung der Haut und der Kleider als Prophylacticum für Arzt und Pfleger zu empfehlen.

Besondere Maßnahmen sind für Gefängnisse erforderlich, die in Gegenden sich befinden, wo Fleckfieber endemisch herrscht. Um die Einschleppung von außen her durch neu eintretende, etwa im Inkubationsstadium des Fleckfiebers befindliche, Gefangene zu verhüten, sollten alle neu eintretenden Gefangenen während der ersten drei Wochen in besonderen Sälen, noch besser in Einzelzellen, gehalten und täglich ärztlich untersucht werden; auch sollen die Kleider jedes neu eintretenden Gefangenen desinfiziert werden und der Mann selbst ein Reinigungsbad nehmen. Außerdem ist dauernd ein systematischer Vernichtungskrieg gegen das Ungeziefer zu führen, durch eine in regelmäßigem Turnus mehrmals jährlich vorzunehmende gründliche prophylaktische Reinigung und Desinfektion sämtlicher bewohnter Räume des ganzen Gefängnisses. Auch sollen sämtliche Gefangene wöchentlich einmal ein Brausebad nehmen. — Bei ausgebrochener Epidemie ist, neben strengster Durchführung aller genannten Maßnahmen, noch die Nahrung der Gefangenen, durch Extrazulagen, zu verbessern, da erfahrungsgemäß ungenügende Ernährung besonders zur Infektion disponiert.

Litteratur.

[1] E. GOTSCHLICH, Deutsche med. Wochenschr., 1903. — [1a] ref. Hyg. Rundsch., 1900, S. 779. — [2] DRASCHE, ref. ebd., 1901, S. 500f. — [2a] MOSLER, »Flecktyphus« in EULENBURGS Realencykl. d. gesamt. Heilk., 2. Aufl. — [3] KARLIŃSKI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31 (Orig.), S. 566.

Vergl. auch CURSCHMANN, »Fleckfieber« in NOTHNAGELS Handb. d. spec. Path. u. Therapie, 1900.

XVI. Rückfalltyphus (Recurrens).

Der Erreger, die OBERMEYERsche Spirochäte (vergl. Bd. III d. Handb.) findet sich nur im Blute der Kranken, nicht aber in ihren Ausscheidungsprodukten. Schon aus diesem Grunde, und mit Rücksicht auf die epidemiologischen Verhältnisse, welch letztere durchaus denen bei Fleckfieber analog sind, hat man längst angenommen, dass die Uebertragung des Rückfallstyphus unter natürlichen Verhältnissen ausschließlich durch stechende Insekten (Ungeziefer) zustande kommt. Neuerdings hat KARLIŃSKI[1] direkt nachgewiesen, dass die Wanze die Infektion überträgt, während Läuse und Flöhe hierfür nicht in Betracht zu kommen scheinen; im Wanzenkörper hielten sich die Recurrensspirillen bis zu 30 Tagen, nachdem das Tier Blut gesogen hatte, lebendig; desgleichen gelang es

Karlński in Wanzen aus der Umgebung des Recurrenskranken ausnahmslos diese Spirillen zu finden, nie aber in Wanzen von unverdächtiger Provenienz und überhaupt niemals in Läusen und Flöhen.

Die Maßnahmen sind hiernach genau dieselben wie beim Flecktieber; übrigens kommen ja beide Krankheiten meist zusammen vor; man wird dann selbstverständlich die Fleckfieber- und die Recurrenskranken nach Möglichkeit getrennt unterbringen, da, nach verschiedenen Autoren, Misch- bezw. successive Infektionen desselben Patienten mit beiden Krankheiten vorkommen können.

Litteratur.

[1] Karliński, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31 (Orig.), S. 566.

Akute Exantheme

(Verbreitung der Infektion von der ganzen Körperoberfläche).

XVII. Scharlach.

Erreger vorläufig unbekannt; doch muss nach den vorliegenden epidemiologischen Erfahrungen angenommen werden, dass der Erreger mit den Hautschuppen nach außen in trockenem leicht verstäubbaren Zustand abgegeben wird; andererseits spricht die hohe Infektiosität des Scharlachs schon in den ersten Tagen (wo weder Exanthem noch Abschuppung existiert, dagegen regelmäßig heftige Affektion der oberen Luftwege besteht) dafür, dass das Contagium auch in den katarrhalischen Sekreten existiert und durch dieselben vermittelst »Tröpfcheninfektion« verbreitet wird. Scharlach ist äußerst kontagiös; auch genügt zur Ansteckung erfahrungsgemäß manchmal ein nur ganz kurz dauernder Aufenthalt im Krankenzimmer, ohne jede Berührung des Kranken oder infizierter Gegenstände, so dass Luftinfektion angenommen werden muss. Dazu kommt die sehr bedeutende Tenazität des Contagiums, welches in trockenem Zustande viele Monate, ja wahrscheinlich Jahre lang in einem einmal infizierten Raume lebend und infektionstüchtig sich erhalten kann. Mit Rücksicht auf diese Verhältnisse, sowie auf die Bösartigkeit der Krankheit, ist bei Scharlach die allerstrengste Handhabung der sanitären Maßnahmen angezeigt.

Die Anzeigepflicht sollte auf alle Fälle von Scharlach ausgedehnt werden, nicht bloß wie das in manchen sanitären Gesetzgebungen der Fall ist, nur auf die »bösartigen« Fälle. Ganz abgesehen davon, dass eine solche Bestimmung dem willkürlichen Ermessen des Arztes (und event. auch einer ungerechtfertigten Konnivenz gegenüber der Familie!) Thür und Thor öffnet, ist vor allem auch festzuhalten, dass leichte Fälle für die Weiterverbreitung der Seuche mindestens ebenso gefährlich sind wie »bösartige«; ja meist sind leichte oder gar ambulante Fälle viel gefährlicher, weil bei ihnen die Maßnahmen viel laxer gehandhabt werden und die Ausstreuung des Contagiums viel massenhafter und gänzlich unkontrollierbar erfolgt. Auch die Isolierung des Kranken sollte durch gesetzliche Bestimmung obligatorisch gemacht sein, und zwar müsste für alle Fälle, in denen nicht die genügenden Bedingungen im Hause selbst — (d. h. eigenes Zimmer für den Kranken und Zuziehung eines geprüften Krankenpflegers, der die sorgfältige Ausführung der Maßnahmen überwachen würde) — gegeben sind, Ueberführung in ein Isolierspital erfolgen; event. ist letzteres (z. B. in ländlichen Ver-

hältnissen) zu improvisieren. Im Hospital müssen Scharlachkranke unbedingt in einer eigenen Krankenabteilung, am besten in einem von den übrigen Abteilungen räumlich getrennten Pavillon untergebracht werden. Arzt und Pfleger müssen die zu ihrem persönlichen Schutze notwendigen Maßregeln ebenso streng beobachten wie bei Flecktyphus (vgl. daselbst); am besten sind auch hier nur solche Pfleger anzuwenden, die selbst schon Scharlach durchgemacht haben und daher dauernd immun sind.

Ganz besonders ist auf Vermeidung von Staubentwicklung im Krankenzimmer zu achten; alle unnötigen Gegenstände und insbesondere alle Staubfänger (Gardinen, Teppiche u. s. w.) sind aus dem Kramkenzimmer zu entfernen; dasselbe ist nur feucht (und zwar mittelst einer desinfizierenden Lösung) zu reinigen; Abstäuben, sowie auch alle unnötigen heftigen Bewegungen (z. B. Schütteln und Klopfen der Bettdecken u. s. w.) sind strengstens zu vermeiden. — Der Arzt soll das Krankenzimmer stets mit einem, bis zu den Füßen reichenden, desinfizierbaren leinenen Ueberrock betreten; andernfalls (z. B. nach einer unvorhergesehenen Visite bei einem Scharlachkranken) soll er seine Kleider im Dampfofen desinfizieren lassen, mindestens aber mit einer in Sublimat getränkten Bürste mehrfach feucht gründlich abbürsten und Hände und Stiefelsohlen mit Sublimat desinfizieren. Während der Krankenvisite soll sich der Arzt aller unnötigen Berührungen des Kranken enthalten (vergl. in der »Allg. Prophylaxe« S. 33). — Alle Se- und Exkrete sowie alle Gebrauchsgegenstände, als Wäsche, Ess- und Trinkgeschirr des Kranken sind als infektiös zu betrach en (obzwar dies z. B. vom Harn und Faeces keineswegs nachgewiesen ist; jedoch auch das Gegenteil ist nicht bewiesen) und demgemäß noch im Krankenzimmer selbst zu desinfizieren. — Nach beendigter Genesung ist das Krankenzimmer (und falls die Isolierung mangelhaft war, die ganze Wohnung) mittelst Formalin, das Bettzeug im Dampfofen zu desinfizieren.

Der Rekonvaleszent ist gleichfalls höchst infektiös und muss etwa bis 4—5 Wochen nach Auftreten des Exanthems (Vierordt[1]) in strenger Isolierung verbleiben, event. noch länger, wenn bis zu diesem Zeitpunkt die Abschuppung der Haut noch nicht vollständig beendet ist; die einfachste und beste Hautdesinfektion in der Rekonvaleszenz ist die durch häufige warme Bäder mit energischer Abseifung des ganzen Körpers; in England ist neuerdings auch die Anwendung desinfizierender (Resorcin-, Salicyl-)Salben, Eucalyptusöl u. s. w. üblich; doch spricht sich Vierordt sehr skeptisch über den Wert dieser Mittel aus. Dagegen sind regelmäßige antiseptische Mundspülungen sehr zu empfehlen, nicht nur im Interesse des Patienten selbst (zur Vermeidung der oft so gefährlichen Komplikationen seitens der Rachenorgane), sondern auch behufs Vermeidung von »Tröpfcheninfektion«.

Die Geschwister eines Scharlachkranken (sowie andere Kinder, die mit ihm in Berührung gekommen waren) sind unter allen Umständen vom Schulbesuch fernzuhalten und zwar, falls der Kranke laut amtsärztlicher Bescheinigung im Hospital oder anderweitig in völlig einwandfreier Weise isoliert ist und demnach jeder Kontakt mit den anderen Kindern ausgeschlossen erscheint, für 15 Tage (maximale Dauer der Inkubationszeit) — falls dagegen diese Bedingungen nicht erfüllt sind, für 6 Wochen (d. h. ebensolange wie der Patient selbst). Ganz analog liegen die Verhältnisse für den Lehrer, wenn in seiner Familie ein Scharlachfall vorgekommen ist.

Ueber Schulschluss in Epidemiezeiten vgl. im allgemeinen Teil S. 32; diese Maßregel wird gerade bei Scharlach, mit Rücksicht auf die große Verantwortlichkeit gegenüber einer so bösartigen und ansteckenden Krankheit, eher in Anwendung gezogen werden müssen als bei irgend einer andern Krankheit. Sorgsame Eltern werden ohnedies in Zeiten von Scharlach-Epidemieen von jedem unkontrollierbaren Verkehr mit fremden Kindern sorgfältig zurückhalten.

Ueber die Möglichkeit, Serum von Rekonvaleszenten zu Immunisierungszwecken (vielleicht bei Kindern, die in besonders hohem Grade der Infektion ausgesetzt waren) anwenden zu können, vgl. bei WEISSBECKER[2].

Litteratur.

[1] VIERORDT, »Scharlach«, S. 212 ff. in PENTZOLDT & STINTZING, Handbuch d. Therapie inn. Krankh., Jena (G. Fischer) 1902. — [2] WEISSBECKER (auch betr. Masern), Münch. med. Woch., 1898, Nr. 7/8; 1899, Nr. 32.

XVIII. Masern.

Erreger unbekannt; betr. des natürlichen Uebertragungsmodus sprechen die epidemiologischen Beobachtungen dafür, dass hier ganz ähnliche Verhältnisse obwalten wie bei Scharlach; nur ist einerseits die Tenazität des Erregers offenbar geringer, andererseits aber ist die Krankheit sicher schon im Prodromalstadium (d. h. in einer Zeit, wo die Diagnose schwierig, wenn nicht unmöglich ist) infektiös (VIERORDT[1]). Dieser letztere Umstand erschwert ungemein die sichere Durchführung der Prophylaxe. Häufig begegnet man der Ansicht, dass Masern (unter den gegenwärtigen Verhältnissen in Deutschland) so gut wie unvermeidbar seien; eingreifendere Maßnahmen seien, bei dieser meist gutartigen Infektion, durchaus überflüssig, ja sogar unzweckmäßig, weil sie die (doch mit Notwendigkeit erfolgende) allgemeine Durchseuchung und Immunisierung der Bevölkerung nur aufhalten. Manche Aerzte gehen sogar so weit, bei Auftreten eines Masernfalles in einer Familie die andern Kinder direkt der Infektion durch intimen Kontakt mit dem Erkrankten aussetzen zu lassen, damit der Familie künftige Scherereien mit Masern erspart bleiben und die »Sache mit einem Male abgewickelt« sei! Dieser letztere Standpunkt ist nun allerdings unbedingt zu verwerfen, weil man nie übersehen kann, ob ein Masernfall wirklich stets gutartig verlaufen wird. Meistens ist dies ja glücklicherweise unter den gegenwärtigen Verhältnissen in Deutschland und in allen denjenigen Ländern, in denen Masern endemisch sind (d. h. fast überall auf der Erde) der Fall; aber man darf nicht übersehen, dass doch zuweilen inmitten gutartiger Epidemieen schwere Fälle vorkommen, ferner dass öfters Komplikationen und Nachkrankheiten (Ceratitis, Pneumonieen), ja, wie es scheint, sogar erhöhte Disposition zu Tuberkulose im Gefolge der Masern auftreten; endlich muss allein schon die Thatsache, dass in Deutschland jährlich Tausende von Kindern an Masern sterben, zu prophylaktischen Maßnahmen auffordern. Man wird daher strenge Schutzmaßregeln für alle diejenigen Fälle verlangen, in denen erfahrungsgemäß die Maserninfektion größere Gefahr bedeutet (VIERORDT[1]), in erster Linie also für Kinder unter 4—5 Jahren, desgleichen für rhachitische und tuberkulöse Kinder, sowie für nichtdurchmaserte Erwachsene; selbstverständlich außerdem für Masernepidemieen mit bösartigem Verlauf, wie sie von Zeit zu Zeit auch in Deutschland, ganz besonders aber in

Ländern vorkommen, die jahrzehntelang frei von Masern waren und in denen daher die Bevölkerung keinerlei Immunität mehr besitzt (Beispiele von den Faröerinseln, sowie aus Ozeanien).

Masernkranke Kinder sind bis 4 Wochen nach Erscheinen des Exanthems (und jedenfalls bis die Abschuppung der Haut völlig beendet ist) vom Schulbesuch fernzuhalten; betr. der Geschwister vgl. bei Scharlach. Ganz besonders streng sind analoge Maßnahmen, wegen der erhöhten Disposition der Kinder unter dem 5. Lebensjahre, auf Kleinkinderbewahranstalten, Spielschulen u. s. w. anzuwenden (MOUTON[2]).

Die Wohnungsdesinfektion erfolgt wie bei Scharlach; in ländlichen Bezirken kann man sich bei gutartigen Fällen auf Desinfektion der unmittelbaren Umgebung des Patienten, seiner Leib- und Bettwäsche, beschränken.

Litteratur.

[1] VIERORDT, »Masern«, in Pentzoldt & Stintzing, Handb. d. Therapie inn. Krankh., 1902, Bd. 1, S. 190f. (Litteratur). — [2] MOUTON, Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege, 1900, Nr. 7.

XIX. Röteln.

Der Erreger dieser durchaus harmlosen Kinderkrankheit ist unbekannt; von besonderen amtlichen Schutzmaßregeln kann abgesehen werden; immerhin wird man das erkrankte Kind im Hause thunlichst isolieren und während etwa zwei Wochen vom Schulbesuch fernhalten.

XX. Dengue.

Der Erreger dieser höchst infektiösen, übrigens nur in heißen Klimaten und gelegentlich im südlichen Europa vorkommenden Krankheit ist unbekannt. Wahrscheinlich wird die Ansteckung durch Tröpfcheninfektion vermittelt, wie bei Influenza, mit der die Krankheit überhaupt große Aehnlichkeit hat. Schon ein ganz vorübergehender Aufenthalt in der Nähe des Kranken genügt, um die Infektion zu acquirieren (wie Verfasser an sich selbst erfahren hat). Da das Denguefieber meist sogleich in Form einer großen Epidemie auftritt und ebenso rasch wieder verschwindet, da ferner die Krankheit durchaus harmlos ist und Todesfälle an Dengue zu den größten Seltenheiten gehören, so kommen amtliche Maßregeln nicht in Betracht. Auch Desinfektion ist unnötig, da das Contagium wahrscheinlich außerhalb des menschlichen Körpers sehr rasch zu Grunde geht und die Ansteckung nur von Mensch zu Mensch vermittelt wird. Wer sich also vor dieser zwar harmlosen, aber recht unangenehmen und schmerzhaften Krankheit bewahren will, der ist ausschließlich auf persönliche Prophylaxe angewiesen, d. h. er meide jeden Kontakt mit Denguekranken und zwar bis zum völligen Verschwinden des Exanthems.

Litteratur.

Vergl. LEICHTENSTERN, Dengue, in Nothnagels Handbuch d. spec. Pathol. u. Therapie, Wien 1899.

XXI. Varicellen (Windpocken).

Der Erreger dieser, von den echten Pocken spezifisch verschiedenen, meist harmlosen Infektionskrankheit ist unbekannt. Die Ansteckung verbreitet sich durch den Pustelinhalt und die eingetrockneten Borken. Das erkrankte Kind ist jedenfalls im Hause nach Möglichkeit zu isolieren und bis zur völligen Abheilung (d. h. nach Abfallen der Borken) vom Schulbesuch auszuschließen.

— Wohnungsdesinfektion wie bei Masern. — Da die Differentialdiagnose zwischen Varizellen und Variola zuweilen auf sehr große Schwierigkeiten stoßen kann (Lenhartz[1]), so empfiehlt es sich, zweifelhafte Fälle wie echte Variola zu behandeln.

Litteratur.

1 Lenhartz, Mitt. a. d. Hamburg. Staatskrankenanstalten, 1897, Bd. 5, 253.

XXII. Variola (Pocken, Blattern).

Der Erreger (Cytoryctes variolae?) wird mit dem Pockeneiter, in den Hautschuppen, sowie mit Sputum und Nasensekret offenbar ganz massenhaft, in Form flugfähiger Stäubchen und Tröpfchen, von Erkrankten ausgeschieden. Die Krankheit ist ganz außerordentlich kontagiös und hierin nur dem Scharlach vergleichbar, insbesondere spielt die Luftinfektion im Krankenzimmer (vielleicht auch in engen Gassen zwischen benachbarten Häusern) eine sehr große Rolle. Die Tenazität des Erregers ist sehr bedeutend und erstreckt sich jedenfalls über Jahre; daher kann die Infektion auch auf indirektem Wege (durch Kleider, Wäsche, Lungen), sowie durch Milch, vielleicht auch gelegentlich durch Fliegen vermittelt werden. Gegenüber diesen zahllosen Infektionsmöglichkeiten sind die gewöhnlichen prophylaktischen Maßnahmen (Isolierung und Desinfektion) für sich allein oft nicht ausreichend, um die Verbreitung der Seuche zu verhindern, insbesondere wenn man bedenkt, daß zu der Zeit, wann ein Pockenfall als solcher erkannt wird und unter ärztliche Behandlung kommt, fast immer die Verstreuung des Contagiums schon in weitem Umfang erfolgt ist. Gleichwohl sind selbstverständlich diese prophylaktischen Maßnahmen in jedem Falle in aller Strenge durchzuführen, um wenigstens nach Möglichkeit der Verstreuung des infektiösen Materials vorzubeugen; über Durchführung der Maßnahmen vgl. bei Scharlach, nur dass bei den Pocken — in Deutschland wenigstens, wo diese Krankheit als exotische Seuche angesehen werden kann — das rigoroseste Vorgehen gerechtfertigt ist und insbesondere die Behandlung des Kranken in seiner eigenen Wohnung nur unter den seltensten Umständen gestattet werden darf; selbstverständlich ist nur sicher geimpftes Pflegepersonal zu verwenden, oder noch besser, die Impfung beim Antritt der Pflege zu wiederholen.

Glücklicherweise besitzen wir gerade gegenüber dieser so überaus ansteckenden und bösartigen Krankheit ein untrügliches Schutzmittel: die von Edward Jenner entdeckte und im Jahre 1796 zuerst angewandte Kuhpockenimpfung (Vaccination). Zwar war schon im 18. Jahrhundert zu gleichem Zwecke die künstliche Einimpfung mit dem Inhalt von Menschenblattern (Variolation) angewendet worden, da man bemerkt hatte, dass die solchergestalt erworbenen Pocken meist einen milden Verlauf nahmen; leider aber war dies keineswegs immer der Fall, öfters war diese künstliche Infektion sogar tödlich — und vor allem waren die künstlichen Pocken ebenso ansteckend wie die natürlichen, so dass durch die Variolation sogar unter Umständen die Verbreitung der Pocken gefördert wurde. Erst die von Edward Jenner entdeckte Schutzwirkung der Kuhpockenimpfung gegen die echten Blattern ermöglichte eine allgemeine und gefahrlose Einführung des Verfahrens in die Praxis; mit Recht kann Jenners Entdeckung als die bedeutungsvollste in der gesamten Medizin der Neuzeit bezeichnet werden, indem es überall da, wo die Schutzimpfung wirklich in konsequenter

Weise ausgeführt wurde (insbesondere in Deutschland) thatsächlich gelungen ist, die Blattern (praktisch gesprochen) völlig auszurotten.

Eine eingehende Würdigung der Schutzpockenimpfung und ihrer Resultate würde den Rahmen dieses Handbuches weit überschreiten; in dieser Beziehung sei auf die Denkschrift des Kaiserlichen Gesundheitsamts »Blattern und Schutzpockenimpfung«[1], sowie auf die Monographie Küblers[2] in der »Bibliothek von Coler« hingewiesen. Im folgenden sind nur die Grundlinien dieses so überaus wichtigen Gebietes skizziert, wobei nur die Arbeiten des letzten Jahrzehnts eingehendere Besprechung gefunden haben.

Vom theoretischen Standpunkte ist die Kuhpocke (Vaccine) als prinzipiell identisch mit der echten Variola, und zwar als eine unter dem Einfluss der Anpassung an den weniger empfänglichen Organismus des Rindes entstandene dauernde abgeschwächte Abart der echten Variola anzusehen; Beweis hierfür ist, dass es gelungen ist (Freyer[3]), durch Einimpfung von echtem Pockenvirus auf das Kalb echte Vaccine zu erzeugen, die bei Rückübertragung auf den Menschen ihre neuerworbenen Eigenschaften als Vaccine beibehielt. Praktisch ist festzuhalten (und gerade auch durch diesen letztangeführten Versuch bestätigt), dass Vaccine bei ihrer Verimpfung auf den Menschen, und auch bei einer selbst noch so häufig wiederholten Uebertragung von Mensch zu Mensch, nie Variola erzeugen kann. Auf letzterer Thatsache beruht ja die Anwendung der sog. humanisierten Lymphe, die bereits von Jenner selbst entdeckt wurde und für jene Zeit (bei dem Mangel an Lymphgewinnungsanstalten und bei der relativen Seltenheit der originären Kuhpocken) ihre große Bedeutung hatte, — die jedoch in den letzten Jahren (wenigstens in Deutschland) zu Gunsten der animalen Lymphe fast allgemein aufgegeben ist (vgl. weiter unten). Die letztere wird in besonderen (staatlichen) Anstalten durch künstliche Impfung von Kälbern unter allen Kautelen der Asepsis und der tierärztlichen Kontrolle erzeugt; und zwar wird zur Impfung der Kälber entweder humanisierte Lymphe benutzt (Retrovaccine) oder die animale Lymphe wird direkt von Tier zu Tier weiter verimpft (wobei jedoch besondere Maßnahmen gegen Abschwächung des Impfstoffs getroffen werden müssen).

Die Wirksamkeit der Schutzpockenimpfung lässt sich in folgenden Sätzen zusammenfassen (vgl. die nach den Arbeiten einer Sachverständigen-Kommission im Kaiserl. Gesundheitsamt 1898 entworfenen »Beschlüsse des Bundesrats betr. das Impfwesen«[4], sowie den im wesentlichen damit völlig übereinstimmenden »Schlussbericht der Königl. engl. Impfkommission«[5] vom J. 1896):

Die Vaccination gewährt, ähnlich dem Ueberstehen der natürlichen Blattern, mit seltenen Ausnahmen einen wirksamen Schutz gegen Pocken. Die Dauer dieser sicheren Schutzwirkung schwankt in weiten Grenzen, beträgt aber im Durchschnitt 10 Jahre; auch nachher äußert sich eine Schutzwirkung noch in dem Sinne, dass die Blattern bei den Geimpften in milderer Form (Varioloïs) auftreten und eine weit geringere Mortalität aufweisen als bei den Ungeimpften. Durch Wiederholung der Impfung (Revaccination) lässt sich der Impfschutz wieder vollständig herstellen; es bedarf also einer Wiederimpfung nach Ablauf von 10 Jahren nach der Erstimpfung. Auch die durch Wiederimpfung gewonnene Schutzwirkung zeigt eine allmähliche Abnahme; daher wird man an Orten und zu Zeiten, in denen eine Pockeninfektion zu befürchten ist,

auch die Wiederimpfung wiederholen. Doch zeigt die Erfahrung, dass innerhalb einer allgemein durchgeimpften Bevölkerung, — wo die Chancen einer Pockeninfektion minimale sind und der relative Schutz des einzelnen ein weit höherer ist, — praktisch eine zweimal im Leben vorgenommene Impfung (d. h. Erstimpfung im ersten Lebensjahre, Revaccination im zwölften Lebensjahre) einen für die Bevölkerung völlig ausreichenden Schutz gewährt; auf dieser Basis ruht das deutsche Impfgesetz vom 8. April 1874, über dessen glänzende Erfolge vgl. unten. Zur Erreichung eines ausreichenden Impfschutzes bedarf es mindestens einer gut entwickelten Impfpocke; durch die Entwickelung mehrerer (bis 4) Impfpocken wird der Schutz merklich gesteigert.

Zum Beweise für die Wirksamkeit der Impfung seien folgende Grundthatsachen angeführt:

1. Der direkte Beweis durch den negativen Ausfall einer (Wochen oder Monate nach der Vaccination ausgeführten) nachträglichen Inokulation von echtem Pockenvirus ist in mehreren Tausenden von Fällen durch Jenner und seine Zeitgenossen (denen die damalige Sitte der Variolation reichliche Gelegenheit zu diesem Experimente bot) ausgeführt; das Resultat war stets absolut eindeutig: nie erkrankte der Geimpfte an Variola.

2. Statistisch wurde anfangs des neunzehnten Jahrhunderts in Europa infolge der in der damaligen Pockennot rasch und allgemein eingebürgerten Vaccination eine so erhebliche Abnahme der Pockensterblichkeit verzeichnet, wie sie bis dahin in der Geschichte der Seuche unbekannt gewesen war.

3. Schon gegen Ende des zweiten, und noch mehr im dritten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts begann die Variola wieder ihr Haupt zu erheben, weil mangels einer Wiederimpfung der ursprünglich erworbene Impfschutz allmählich wieder verloren ging; doch trat die Krankheit oft in sehr milder Form und mit geringerer Mortalität auf (Varioloïs).

4. In einer gemischten, aus Geimpften und Ungeimpften zusammengesetzten Bevölkerungsgruppe zeigte die Variola stets ganz außerordentliche Unterschiede in ihrer Verbreitung unter diesen beiden Bevölkerungsklassen und zwar sowohl in Bezug auf Erkrankungs- als auf Todesziffer; am genauesten sind diese Verhältnisse für Chemnitz 1870/71 (Flinzer[6]) erforscht; daselbst fanden sich

unter	10000 Geimpften	130	Erkrankungs- und	1	Todesfälle.
»	10000 Ungeimpften	4560	» »	420	»

Die von impfgegnerischer Seite gegen diesen Satz citierte Kellersche Statistik der österreichischen Staatsbahngesellschaften, aus der sich eine gleiche Pockensterblichkeit für Geimpfte und Ungeimpfte ergeben sollte, ist gefälscht (Körösi[61]).

5. In der preußischen Armee, in welcher seit 1834 die Revaccination obligatorisch eingeführt war, verschwanden die Blattern seitdem fast völlig, im deutlichen Gegensatz zu der damals mangelhaft durchgeimpften Civilbevölkerung. Im Kriege 1870/71 hatte das deutsche Heer nur 278 Todesfälle an Blattern, während das französische Heer etwa 23400 Todesfälle hatte und auch in der Civilbevölkerung beider Länder die Epidemie furchtbar wütete.

6. Seit Einführung des Deutschen Impfgesetzes vom 8. April 1874 sind die Blattern in Deutschland eine nahezu unbekannte Krankheit geworden; in den 5 Jahren 1893—1897 starben im Deutschen Reiche an Blattern nur 287 Personen, d. h. 57 pro Jahr oder 1,1 auf eine Million Einwohner, wäh-

rend in der gleichen Zeit in den Nachbarländern die Mortalitätsziffer an Blattern auf eine Million Einwohner betrug in den französischen Städten 90,2, in Belgien 99,9, in Oesterreich 99,1, in Russland gar 463,2! Dazu kommt, dass die wenigen in Deutschland auftretenden Pockenfälle fast durchgängig auf direkte Einschleppung aus dem Ausland zurückgeführt werden können. Auch zeigt das Beispiel der letzten kleinen Berliner Pockenepidemie vom April 1901, in welcher trotz weiter Ausstreuung des Contagiums doch nur 12 Personen erkrankten (darunter 4 Ungeimpfte und ein nur einmal, vor 42 Jahren Geimpfter, sowie deren Umgebung), dass der Pockenkeim die Ungeschützten innerhalb einer großen Bevölkerung sich gewissermaßen herausgesucht hatte (KLEINE[7]). Mit Recht sagt VANSELOW[7a], dass Deutschland, wenn es von den Impfgegnern als das »klassische Land der Zwangsimpfung« bezeichnet wurde, auch gleichzeitig das »klassische Land der Pockenimmunität« sei.

7. Sobald in einem Lande, das sich bisher der Wohlthat allgemeiner obligatorischer Impfung erfreute, irgend eine Störung in der regelmäßigen Durchimpfung eintritt, so dass ein gewisser Prozentsatz eines oder mehrerer impfpflichtiger Jahrgänge ungeimpft bleibt, so rächt sich das bald durch ein erneutes stärkeres Auftreten der Pocken. Dass schon eine ganz vorübergehende Störung solch verhängnisvolle Folgen haben kann, lehrt am besten das Beispiel des oberschlesischen Kreises Ratibor, der, an der österreichischen Grenze gelegen, dauernd in hohem Grade der Infektion ausgesetzt ist. Während daselbst, dank dem Impfschutz, in den Jahren 1886—1892 im ganzen nur 6 Todesfälle an Blattern vorgekommen waren, stieg, infolge Verwendung eines ungenügend wirksamen Impfstoffs im Jahre 1893, schon in demselben Jahre die Pockenmortalität in diesem Grenzkreise auf 17 (davon 13 Kinder unter einem Jahre) und im Jahre 1894 auf 58 (davon 37 Kinder unter zwei Jahren), während in demselben Jahre in allen übrigen Teilen des Deutschen Reiches zusammengenommen nur 30 Pockentodesfälle vorgekommen waren! — Ein anderes Beispiel, und zwar im größten Stile, bietet England. Seitdem daselbst, infolge impfgegnerischer Bestrebungen, der Prozentsatz der ungeimpft gebliebenen Kinder von 4,8 % im Jahre 1874 auf 8,5 % im Jahre 1888 und 20,5 % im Jahre 1898 gestiegen war, und seitdem gar im letzgenannten Jahre durch das neue englische Impfgesetz (Text[8], Kritiken bei JACOBSON[9] und ABEL[10]) die seit 1853 bestehende Zwangsimpfung faktisch abgeschafft ist (indem jedes Kind von der Impfung befreit werden kann, wenn der Vater an gerichtlicher Stelle erklärt, dass die Impfung »nach seiner gewissenhaften Ueberzeugung« mit der Gesundheit des Kindes unverträglich sei), — seitdem hat auch, insbesondere im letzten Decennium die Variola wieder ihr Haupt erhoben und ist sogar in einer Anzahl von Orten geradezu epidemisch aufgetreten (GUBB[11]), am stärksten in den Jahren 1901/1902 in London selbst (Pocken in London[12] vom 10. August 1901 bis 18. April 1902: 7171 Erkrankungen, davon 1124 Todesfälle!).

Wenn demnach auf der einen Seite die segensreiche Schutzwirkung der Vaccination unzweifelhaft feststeht, so ist andererseits erwiesen, dass die Impfschädigungen, soweit sie überhaupt thatsächlich bestanden oder jetzt noch fortbestehen können, teils bei sorgfältiger Beobachtung der für die Ausführung der Impfung erlassenen Bestimmungen mit Sicherheit vollständig vermieden werden können, teils so geringfügig sind im Verhältnis zu dem durch die Vaccination gestifteten Segen, dass sie praktisch gar nicht in Betracht kommen. Selbst wenn man alle gegenwärtig im Deutschen Reiche vorkommenden Todesfälle durch un-

glückliche Vorfälle nach der Impfung (von denen aber nachweislich ein großer Teil gar nicht auf das Konto der Impfung als solcher kommt!) zusammenrechnet, so ergiebt dies in den Jahren 1885 97 nur 9 Todesfälle pro Jahr (3,5 auf 1 Million Geimpfter), während anfangs des neunzehnten Jahrhunderts in Preußen allein jährlich 40 000 Menschen an den Pocken starben! In Österreich sah Voigt[13] auf 100 000 Geimpfte nur 69 Fälle von Impfschädigungen und 35 Fälle von »generalisierter Vaccina«, jedoch nur einen einzigen Todesfall; (und dieser war nicht der Impfung als solcher zur Last zu legen, sondern durch sekundäre Vereiterung der ursprünglich gut entwickelten Pusteln bewirkt!).

Zu den vermeidbaren Impfschädigungen gehört in erster Linie die Uebertragung von Syphilis, die früher bei Verwendung von humanisierter Lymphe in einer Reihe von Fällen bei ungenügender Vorsicht in der Wahl und Untersuchung des Abimpflings wirklich vorgekommen ist; immerhin sind im Deutschen Reiche seit 1874 nur 2 solcher Fälle zu verzeichnen gewesen, in denen 15 bezw. 4 Kinder infiziert wurden. Diese Gefahr ist vollständig beseitigt, seitdem nach den Beschlüssen des Bundesrats zum Impfgeschäft nur animale Lymphe verwendet werden soll und die Impfung mit humanisierter Lymphe nur mehr ausnahmsweise erfolgen darf; in der That waren schon im Jahre 1896 nur 0,15 % sämtlicher Impfungen mit humanisierter Lymphe ausgeführt worden!

Das gleiche gilt ferner von der behaupteten (aber noch in keinem einzigen Falle sicher bewiesenen) Uebertragung von Tuberkulose (oder Skrofulose), für die die Möglichkeit bei Anwendung humanisierter Lymphe zuzugeben ist, während sie bei Verimpfung animaler Lymphe ausgeschlossen ist. — Vermeidbar ist ferner die Ansteckung (durch Kontakt, beim Impftermin) mit akuten Exanthemen, Erysipel, Diphtherie, Keuchhusten u. s. w., indem Kinder, die an solchen Erkrankungen leiden bezw. ihre Hausgenossen, laut Impfgesetz vom öffentlichen Impftermin ausgeschlossen sind, und indem in Orten, wo solche Erkrankungen in größerer Anzahl existieren, überhaupt kein öffentlicher Impftermin abgehalten werden darf.

Endlich sind auch primäre Infektionen mit Eitererregern durch peinliche Beobachtung der aseptischen Vorschriften seitens des Impfarztes mit Sicherheit vermeidbar. Unbedingt ist auf sorgfältige Desinfektion der Hände des Arztes und der Instrumente zu halten; zweckmäßiger als die jetzt noch meist gebräuchliche Desinfektion mit Karbolwatte sind die neuerdings mehrfach empfohlenen, und dabei relativ billigen, sterilisierbaren (Landmann[14]) oder ausglühbaren (Waibel[15]) Impfmesser. Bezüglich der Reinheit des Impffeldes genügen für die Praxis die gesetzlichen Bestimmungen, wonach der Impfling mit rein gewaschenem Arm und mit reinem Hemd bekleidet sich vorstellen muss. Besondere Sorge ist darauf zu verwenden, dass die Lymphe nicht während des Impfgeschäfts verunreinigt wird, ganz besonders nicht seitens des Impflings; daher sind alle Manipulationen, durch welche Blut- oder Gewebssaft des Impflings in den Lymphvorrat gelangen könnte, als Auftragen der Lymphe mit einem (natürlich nicht sicher desinfizierbaren!) Pinsel oder Lymphentnahme mittelst undesinfizierten Messers u. s. w. strengstens zu unterlassen.

Nicht mit völliger Sicherheit scheint sich gelegentlich das Vorkommen von Impetigo contagiosa vermeiden zu lassen (Loewe[16]); immerhin ist seit 1887 dieselbe nie mehr in größerer Verbreitung nach

der Impfung beobachtet worden. Möglichst sorgfältige Lymphgewinnung in den Lymphanstalten einerseits, und andererseits peinlichste Beobachtung der soeben angegebenen Maßregeln zum Schutze der Lymphe gegen zufällige Verunreinigungen und Zurückweisung von Impflingen mit pathologisch veränderter Haut (Ausschläge) werden das Auftreten dieser (übrigens meist unbedenklichen) Hautkrankheit vermeiden lassen.

Am schwierigsten ist die vollständige Vermeidung sekundärer Wundinfektion (durch Zerkratzen der Pusteln mit schmutzigen Nägeln u. s. w.). Belehrung der Angehörigen ist nicht immer zur Vermeidung dieser Schädlichkeiten ausreichend; am besten wäre unstreitig die Anlegung eines Schutzverbandes bei der Revision (LOEWE[16]), wobei die letztere (um möglichst nur mit uneröffneten Pusteln zu thun zu haben) schon auf den 6. Tag gelegt werden könnte. Ueber die praktische Brauchbarkeit dieser von mehrfacher Seite angegebenen Schutzverbände, besonders für die allgemeine Verwendung, sind jedoch die Akten noch nicht geschlossen (vergl. LOEWE[16], FLINZER[17], FÜRST[18], VANSELOW & FREYER[19]); am besten scheint sich noch der PAULsche[20] Tegminverband zu bewähren; ein Tropfen einer aus Wachs, Gummi arabic., Glycerin, Wasser und 5% Zinkoxyd bestehenden und in Tuben käuflichen Paste wird auf jeden Impfschnitt gebracht und dann mit einem Wattescheibchen bedeckt.

Verhältnismäßig sehr selten kommt die generalisierte Vaccine vor, d. h. es zeigen sich Vaccinepusteln auch außerhalb der Impfschnitte, zuweilen an vielen Stellen des Körpers, doch ohne daß je ein den echten Blattern ähnliches Krankheitsbild zustande käme. Manchmal kommt diese Verbreitung des Impfstoffs auf rein äußerlichem Wege (durch Kratzeffekte) zustande (LUEDDECKENS[21], WETTERER[22]); doch kommen andererseits auch unzweifelhafte Fälle von Uebertragung durch die Blutbahn vor (HASLUND[23]). Die Thatsache, daß generalisierte Vaccine immer nur ganz vereinzelt auftritt, während zahlreiche andere Kinder, die mit dem gleichen Impfstoff geimpft waren, ganz normalen Verlauf zeigen, beweist, dass es sich in diesen Fällen um eine besonders starke individuelle Empfänglichkeit handelt; Verf. hatte selbst Gelegenheit einen Fall zu beobachten, in dem bei und nach der Impfung mit aller erdenklichen Sorgfalt verfahren und sogar die Lymphe bei bakteriologischer Untersuchung keimfrei befunden worden war, und trotzdem erhebliche Generalisation (übrigens von durchaus gutartigem Verlauf) erfolgte. — In ganz ähnlicher Weise sind auch die öfters auftretenden stärkeren Reizerscheinungen in der Umgegend der Impfpusteln zu beurteilen. In den letzten Jahren hat sich die Forschung mit besonderem Eifer diesem Gebiete zugewandt, nachdem LANDMANN[24] behauptet hatte, dass bei Impfung mit einer (nach besonderer Methode gewonnenen, vergl. weiter unten) bakterienfreier Lymphe starke Reizerscheinungen nicht vorkommen, und dass demnach das Auftreten der letzteren bei Verwendung gewöhnlicher Lymphe auf primäre Wundinfektion mit den in derselben sehr häufig vorhandenen pyogenen Kokken (Staphylokokken, selten auch Streptokokken, deren Pathogenität durch Tierversuch festgestellt war) zurückzuführen sei. (Pyogene Kokken waren übrigens schon früher durch CROOKSHANK[25] und COPEMAN[26] in Lymphe nachgewiesen worden: aber erst die Behauptung LANDMANNS, dass diese pyogenen Kokken in ätiologischer Beziehung zu den bei der Impfung auftretenden Reizerscheinungen stehe, war geeignet Beunruhigung

zu schaffen und drohte insbesondere von impfgegnerischer Seite ausgebeutet zu werden. Die von verschiedenster Seite vorgenommenen überaus sorgfältigen Nachprüfungen haben nun glücklicherweise ergeben, dass ein solcher ätiologischer Zusammenhang im Sinne LANDMANNS nicht besteht. Schon die Seltenheit der entzündlichen Impfkomplikationen einerseits, die Häufigkeit des Vorkommens pyogener Kokken in der Lymphe andererseits machte einen solchen Zusammenhang recht unwahrscheinlich (NEIDHART [17]); auch sprach die Thatsache, dass humanisierte Lymphe, die einen sehr virulenten Staphylococc. pyog. aur. enthielt, doch keinerlei Reizerscheinung hervorrief (PAUL [28]), dagegen. Insbesondere aber haben die systematischen Untersuchungen seitens der zur Prüfung der Impfstofffrage von der Kgl. preuß. Regierung eingesetzten Kommission (vergl. den Bericht von FROSCH [29]) diese Frage endgiltig in negativem Sinne entschieden.

Zunächst ergaben Parallelversuche an Impflingen mit sehr stark bakterienhaltigem und mit bakterienfreien Impfstoff (auch mit LANDMANNS Lymphe, vergl. übrigens auch No. 30) keinen Parallelismus zwischen Bakteriengehalt und Reizerscheinungen; die letzteren traten in beiden Versuchsreihen gleich häufig auf. Noch schlagender wurde der Versuch, wenn bei demselben Impfling auf dem einen Arm bakterienreiche, auf dem anderen bakterienfreie Lymphe verimpft wurde; die Reaktion war dann auf beiden Armen stets die gleiche, nämlich entweder schwach oder stark, je nach der individuellen Reizbarkeit der Versuchsperson. Ferner erwies die direkte bakteriologische Untersuchung des Pustelinhalts, dass einerseits völlig normale reizlose Impfpusteln häufig den Staphylococcus pyogenes aureus enthielten, während andererseits der Inhalt von Pusteln mit sehr starken Reizerscheinungen in ca. 90 % der Fälle völlig steril war. Endlich zeigte die mikroskopische Untersuchung von Schnitten unverletzter Vaccinepusteln von Mensch und Kalb, dass das Innere der Pustel völlig bakterienfrei ist; die im Tierversuch mitverimpften Streptokokken und Diphtheriebazillen dringen nicht in die Pustel ein, sondern verbleiben in dem oberflächlichen Schorf. — Diese Versuche wurden von KÜBLER [31], DEELEMANN [32] und DREYER [33] in allen wesentlichen Punkten bestätigt; letzterer Autor fand auch bei direkter Verimpfung der von ihm aus Lymphe gezüchteten tierpathogenen Staphylo- und Streptokokken (in Reinkulturen!) in seichte Hautschnitte beim Menschen meist nur ganz unbedeutende lokale Entzündungen, seltener Bildung kleiner Eiterpusteln (und nur einmal mit Anschwellung der Achseldrüsen).

War somit durch diese Versuche die Bedeutungslosigkeit der in der Lymphe gewöhnlich vorkommenden pyogenen Kokken erwiesen, so war es doch wünschenswert, dieselben nach Möglichkeit fernzuhalten, und in der That boten die dabei gewonnenen Erfahrungen auch noch ein sehr einfaches und völlig sicheres Mittel um eine von pathogenen Bakterien zuverlässig freie Lymphe zu erhalten. Dieses Mittel besteht darin, die frische Lymphe mit 60 % Glycerinzusatz mindestens 1—2 Monate im Eisschranke ablagern zu lassen und erst dann zu verwenden. Eine solche Lymphe bleibt dann noch weitere 3 Monate gebrauchsfähig. Schon im Jahre 1889 hatte LEONI [34] auf die Thatsache hingewiesen, dass die Bakterien der Lymphe durch Glycerinzusatz verschwinden; spätere Beobachtungen in demselben Sinne machten PAUL [28], COPEMAN [26], BLAXALL [35], CHALYBÄUS [36], M. KIRCHNER [37], FROSCH [29], ABBA [38], PFUHL [39]; vergl. auch den »Bericht des Kaiserl. Gesundheits-Amts [40] über die Thätigkeit der Anstalten zur Lymphgewinnung im Jahre 1896«; ein ähnliches

Resultat lässt sich nach LEMOINE[41] auch durch 24stündige Einwirkung des Glycerins bei 30° erreichen; doch wirkt diese Temperatur bei 48stündiger Dauer schon schädigend auf den Vaccineerreger ein, weshalb man für die Praxis die Ablagerung im Eisschranke vorziehen wird. Besonders bemerkenswert sind die Versuche FROSCHS[29], der künstlich zur Glycerinlymphe zugesetzte Streptokokken bei Zimmertemperatur nach 11, bei Eisschranktemperatur nach 18 Tagen sicher absterben sah, ein Beweis für die Zuverlässigkeit des obigen Verfahrens. Nach CAMERER[12] lässt sich auch humanisierte Lymphe durch Glycerinzusatz keimfrei machen. — Auch abgesehen von den in der Lymphe enthaltenen Bakterien ist die ausschließliche Anwendung abgelagerter Glycerinlymphe schon aus dem Grunde angezeigt, weil neuere Untersuchungen ergeben haben, dass ganz frische Vaccine an sich, ohne Mitwirkung von Bakterien, z. B. keimfreie Vaccine (PAUL[20]), stärker reizend wirkt; noch neuerdings berichtet LEVY[43] über unangenehme Impfkomplikationen (schwere reaktive Entzündung und Eiterung), die bei einer Anzahl von Erstimpflingen durch Verwendung einer erst seit 24—48 Std. vom Kalb abgenommenen (und mit 80% Glycerin versetzten) Lymphe erfolgt waren, während Proben des gleichen Impfstoffs nach 8 Tagen angewandt völlig reizlose Impfpusteln ergaben. Nimmt man nur abgelagerte Glycerinlymphe und vermeidet man einen zu großen Ueberschuss von Lymphe für jeden Impfschnitt (wobei die richtige Menge am besten durch Probeimpfung festgestellt ist) (WEICHARDT[41]), achtet man endlich darauf, dass die einzelnen Impfschnitte mindestens 2 cm Abstand voneinander haben, so wird man (abgesehen von den oben erwähnten Fällen abnormer Reizbarkeit des Impflings) stärkere Reizerscheinungen fast stets mit Sicherheit vermeiden können.

Die Versuche das Glycerin durch andere Mittel zu ersetzen, als Erhitzung auf 42° (COPEMAN[26]), Ozonisation (FROSCH[29]) sind misslungen, indem hierbei auch der spezifische Vaccineerreger geschädigt oder gar zerstört wird. Auch die Versuche, durch Anwendung aseptischer Maßnahmen bei der Abimpfung vom Kalb einen von vornherein keimfreien Impfstoff zu gewinnen, haben zwar beachtenswerte Erfolge erzielt, doch die nachträgliche Behandlung der Lymphe mit Glycerin nicht völlig entbehrlich gemacht; solche Versuche wurden schon von LANDMANN[24] und später insbesondere von PAUL[28] mittelst Impfung des Kalbes an dem (den Verunreinigungen weniger ausgesetzten) Rücken und unter Tegminverband; in der That kann man so (besonders wenn bei der Lymphgewinnung die oberflächlichen Schorfe, in denen die Bakterien hauptsächlich sitzen, vorher abgehoben werden) eine ziemlich bakterienarme Lymphe gewinnen (VANSELOW & FREYER[19]); jedoch absolut zuverlässig scheint das Verfahren nicht zu sein (MAASSEN[32a]) und jedenfalls zeigt die mit Anwendung von Tegminverbänden gewonnene Lymphe nach längerer Aufbewahrung in Glycerin kaum einen Vorzug von der auf gewöhnliche Weise gewonnenen (Bericht des Kaiserl. Gesundheitsamts[40b]). Für die Praxis bleibt man daher am besten beim Glycerinverfahren; für rein wissenschaftliche Untersuchungen steht ein völlig bakterienfreier Impfstoff im Gewebssaft (Milz u. s. w.) vaccinierter Tiere (FROSCH[29]) zur Verfügung; auch wollen neuerdings CALMETTE & GUÉRIN[45] durch Kultur von Vaccine in Collodiumsäckchen im Kaninchenkörper ein gänzlich bakterienfreies Produkt erhalten haben. — Dagegen haben die neueren Verbesserungen auf dem Gebiete der Lymphgewinnung den beachtenswerten Erfolg gehabt, die äußere Beschaffenheit der Lymphe (die früher wegen den Beimengungen von Blut und Gewebsfetzen von impfgegnerischer Seite geradezu als »Geschwürsjauche«

bezeichnet worden war) sehr zu verbessern; die Blutbeimengung, die übrigens nicht allein unschön ist, sondern auch durch mikrobicide Serumwirkung den spezifischen Vaccineerreger zu beeinträchtigen scheint (KODJABASCHEFF[16]), wird durch Entnahme mit dem scharfen Löffel unter Druck vermieden, und durch nachträgliche feinste Verreibung und Zentrifugierung der Lymphpulpa wird ein fast klares und farbloses (übrigens auch sehr bakterienarmes) Produkt gewonnen.

Was die Rolle der in der Haut des Impflings enthaltenen Bakterien anlangt, so ist — im Gegensatz zu den Behauptungen von MEYER[47], PÖPPELMANN[18] und HAASE[49], die durch vorgängige Alkoholdesinfektion des Impffeldes günstige Erfolge betr. Vermeidung stärkerer Lokalreaktionen erzielt haben wollen — durch die seitens ASCHER & SYMANSKI[52], SCHWABE[50], SCHENCK[51], VANSELOW & FREYER[19] vorgenommenen Nachprüfungen nachgewiesen, dass den Hautbakterien für die nach der Impfung gelegentlich auftretenden lokalen Reizzustände ebensowenig Bedeutung zukommt, wie den in der Lymphe enthaltenen Bakterien, insbesondere sind hier wieder die Versuche FREYERS[3b] zu nennen, der bei verschiedener Behandlung der beiden Arme desselben Impflings (am einen Arm mit, am anderen ohne Desinfektion) stets gleiche Reaktion beiderseits auftreten sah — vorausgesetzt natürlich, dass die Arme rein gewaschen waren, wie es ja auch für die Ausführung der Impfung in Deutschland angeordnet ist. Man wird daher, im Gegensatz zu den neuerdings von mancher Seite (ROTHE[53], FINKELNBURG[54]) erhobenen Forderung einer besonderen Desinfektion des Impffeldes, die bisherigen Bestimmungen für vollständig ausreichend erachten und REIMANN[55] recht geben, wenn er jede unnötige Komplikation des allgemeinen Impfgeschäfts vermieden wissen will.

Das Impfwesen, so wie es heute im Deutschen Reiche gesetzlich geregelt und gehandhabt wird, ist infolge der innerhalb des letzten Jahrzehnts erreichten Verbesserungen (die zum Teil einer eingehenden Prüfung der von impfgegnerischer Seite vorgebrachten Bedenken zu verdanken sind) als absolut einwandfrei anzusehen und giebt keiner berechtigten Kritik mehr Raum. Insbesondere sei noch die Thatsache hervorgehoben, dass seit dem Inkrafttreten des Impfgesetzes von 1874 keine nachweisbare Zunahme der Sterblichkeit im allgemeinen oder irgend welcher Krankheiten im besonderen, die als eine Folge der Impfung angesehen werden könnten, stattgefunden hat.

Die gegenwärtig im Deutschen Reiche für die Impfung geltenden gesetzlichen Bestimmungen finden sich im Anhang der Denkschrift[1] des Kaiserl. Gesundheitsamts, sowie bei RAPMUND[56]. Betreffs Würdigung der Impfgegner vergl. Litteratur [1] und [2], sowie bei KÜBLER[31] und BIZZOZERO[57]. — Das einzige Mittel, um in einem Lande die Pocken auszurotten und die Bevölkerung dauernd frei von der Seuche zu erhalten, ist die obligatorische Impfung und Wiederimpfung; die Erfahrung hat hundertfältig gelehrt, dass bloße Belehrungen nicht ausreichen und dass man sich in dieser Beziehung nicht auf den guten Willen des einzelnen verlassen darf. Außerdem wird man aber natürlich bei jedem Ausbruch der Pocken die gesamte Umgebung des Kranken wiederimpfen, da selbst in einer regelmäßig durchgeimpften Bevölkerung einzelne, insbesondere solche, bei denen die letzte Impfung weit zurückliegt, sich nicht einer vollständigen Schutzwirkung erfreuen; daher ist es auch ein Gebot der individuellen Prophylaxe, sich in einer Pocken-

epidemie aufs neue impfen zu lassen; jedenfalls wenn die letzte Impfung mehr als 5 Jahre zurückliegt. Auch hochschwangere Frauen, sowie neugeborene Kinder (selbst schwächliche oder künstlich ernährte Kinder oder unmittelbar post partum) können unter solchen Verhältnissen ohne jede Gefahr (PALM[68]) geimpft werden. Auch nach erfolgter Infektion, ja selbst im Initialstadium und noch am dritten Tag nach der Eruption der Pocken (KOTOWTSCHIKOFF[64]) ist die Impfung noch von Nutzen; nur müssen dann die Impfschnitte möglichst zahlreich gemacht werden (im letzteren Fall sogar täglich ein- bis zweimal wiederholte Impfung empfohlen). Unter Umständen, besonders in außereuropäischen Ländern, in denen kein ausreichender allgemeiner Impfschutz besteht, kann es angezeigt sein, in kürzester Frist möglichst weite Kreise der Bevölkerung durchzuimpfen; Verfasser kann aus seiner eigenen Erfahrung in Alexandrien (das durch seine fluktuierende Bevölkerung gefährdet ist und wo, wie in Aegypten überhaupt, Zwangsimpfung erst seit 1891 besteht) ein solches Beispiel anführen: im Jahre 1898 wurden binnen 3 Monaten 120000 Menschen (sämtlich mit animaler Lymphe) geimpft und dadurch eine drohende Pockenepidemie sofort zum Stehen gebracht; ferner sei die seitens der Regierung der Vereinigten Staaten durchgeführte Durchimpfung der ca. 800000 Köpfe betragenden Bevölkerung der Insel Portorico angeführt (GROFF[59]); endlich noch das Beispiel des Vorgehens in Bosnien und der Herzegowina, wo dank der systematisch (gemeindeweise) durchgeführten Zwangsimpfung der gesamten Bevölkerung die Zahl der Blatternerkrankungen, die im Jahre 1887 noch 14000 betragen hatte, schon 1890 auf 693 und 1892 auf 16 herabgedrückt worden ist und wo jetzt die Blattern nur noch an der Grenze, durch Einschleppung aus dem Ausland vorkommen (amtlicher Bericht[60]).

Besondere Schwierigkeiten ergeben sich in den heißen Ländern, wo die aus Europa importierte Lymphe oft (besonders im Sommer) unbrauchbar anlangt (SCHÖN[61], F. PLEHN[62b]) und andererseits auch die Verwendung humanisierter Lymphe sich durch die Häufigkeit von Syphilis, Hautkrankheiten u. s. w. verbietet; in solchen Fällen muss die Lymphe bei der Versendung von Europa im Eisraum des Schiffes aufbewahrt werden (betr. tadelloser Erfolge vergl. bei F. PLEHN[62b] und den Bericht der Kgl. Impfanstalt Cassel[63]), oder besser noch, es muss eine Anstalt zur Gewinnung animaler Lymphe an Ort und Stelle errichtet werden, deren Leistungsfähigkeit in den Tropen durch mehrfache Beispiele erwiesen ist; vergl. betr. Saigon bei LÉPINAY und FONTRINE; auch in Kairo funktioniert, selbst im heißesten Sommer, das Impfinstitut tadellos. Bemerkenswert ist noch, dass nach F. PLEHN[62b] bei Negern in den Tropen der Impfschutz nur sehr kurze Zeit (zwei Jahre) anhält und demnach häufige Wiederimpfung erforderlich ist.

Litteratur.

[1] »Blattern- und Schutzpockenimpfung«. Denkschrift, bearb. im Kais. Ges.-Amt, 3. Aufl., Berlin (Springer) 1900. — [2] KÜBLER, »Die Geschichte d. Pocken u. d. Impfung«. Bibliothek v. Coler, Bd. 1, Berlin (Hirschwald) 1901. — [3a] FREYER, Zeitschr. f. Hyg., 1896, Bd. 23, S. 322 (Litt.!). — [3b] Ders., Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1898, Nr. 11. — [4] Veröff. d. Kais. Ges.-Amt., 1899, S. 950f. — [5] »Final report of the Royal Commission apprinted to inquire into the subject of vacc.« London 1896. Ref. Veröff. d. Kais. Ges.-Amt., 1897, S. 456. — [6] FLINZER, (cit. nach [1] S. 68ff.). — [6a] KÖRÖSI, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., 1896, Bd. 28, S. 431. — [7] KLEINE, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 29. — [7a] VANSELOW, Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., 1897. — [8] Veröff. d. Kais. Ges.-Amt. 1898, S. 1016. — [9] JACOBSON, Hyg. Rundsch., 1899, S. 109. — [10] ABEL, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., 1899, Bd. 31, S. 507. — [11] GUBB, Sem. méd.,

1902, 41. — [12] Ref. Hyg. Rundsch., 1902, S. 576. — [13] Voigt, Wiener med. Presse 1895, Nr. 7/8. — [14] Landmann, Katalog Nr. 60 von F. & M. Lautenschläger, Berlin, Nr. 1495. — [15] Waibel, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, S. 655. — [16] Loewe, Hyg. Rundsch., 1898, Nr. 10/11. — [17] Flinzer, ref. Baumg. Jahresber., 1897, S. 812. — [18] Fürst, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 39. — [19] Vanselow & Freyer (Zweiter Ber. d. Kgl. Preuß. Comm. z. Prüf. d. Impfstofffrage), Vierteljahrschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, 1899, Bd. 17, Nr. 1. — [20] Paul, Wiener med. Presse, 1898, Nr. 4; Oesterreich. Sanitätswesen, 1899, Nr. 41—44. — [21] Lueddeckens, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 39. — [22] Wetterer, Dermatolog. Zeitschr., 1899, Bd. 5, Nr. 3. — [23] Haslund, Arch. f. Dermatol. u. Syph., 1899, Bd. 48, S. 205 u. 371. — [24] Landmann, Hyg. Rundsch., 1895, Nr. 21; 1896, S. 441; 1897, Nr. 5. — [25] Crockshank, Internat. hyg. Congress, London 1892, Bd. 2, S. 1891. — [26] Copeman, Brit. med. journ., 1893, vol. 1, p. 1256; 25. Annual Report Local Governm. Board., Suppl., 1897. — [27] Neidhart, Allg. med. Centralztg., 1896, Nr. 101—104. — [28] Paul, Oesterr. Sanitätswesen, 1896, Nr. 43, Beil. — [29] Frosch (Erster Bericht d. Kgl. Preuß. Commission z. Prüfung d. Impfstofffrage), Berlin (Springer) 1897. — [30] Allg. med. Centralztg., 1896, S. 1232/1243. — [31] Kübler, Verhandl. d. 68. Vers. dtsch. Naturf. u. Aerzte, 1897. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 6/20. — [32] Deeleman, Arb. Kais. Ges.-Amt, 1898, Bd. 14, S. 88. — [32a] Maassen, Nachtrag hierzu. — [33] Dreyer, Zeitschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27, S. 116. — [34] Leoni, Rivista d'Igien., 1896, vol. 7, Nr. 17. — [35] Blaxall, 25. Annual Report, Local Gov. Board, 1897, p. 292. — [36] Chalybaeus, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, S. 809. — [38] M. Kirchner, Zeitschr. f. Hyg., 1897, Bd. 24, S. 53. — [38] Abba, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, S. 664. — [39] Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., 1899, Bd. 30, Nr. 2. — [40a] Med.-statist. Mitt. Kais. Ges.-Amt., 1897, Bd. 4, S. 119. — [40b] Ebd., 1899, Bd. 6, S. 166. — [41] Lemoine, Compt. rend. soc. biol., 1897, Nr. 12. — [42] Camerer, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, S. 811. — [43] Levy, Hyg. Rundsch., 1902, Nr. 12. — [44] Weichardt, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 10. — [45] Calmette & Guérin, Ann. Pasteur, 1901, Nr. 3. — [46] Kodjabascheff, ibid., 1900, p. 102. — [47] W. Meyer, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1898, Nr. 8/18. — [48] Pöppelmann, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 10. — [49] Haase, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1899, Bd. 12, Nr. 12. — [50] Schwabe, [51] Schenck, ebd., Bd. 12, Nr. 23. — [52] Ascher & Symanski, Zeitschrift f. Hyg., Bd. 28, S. 335. — [53] Rothe, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 12. — [54] Finkelnburg, Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., 1899, Bd. 19, S. 357. — [55] Reimann, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1898, Nr. 9. — [56] Rapmund, Die gesetzl. Vorschriften üb. d. Schutzpockenimpfung. Leipzig (Thieme) 1900. — [57] Bizzozero, Rivist. d'Igien., 1899, Bd. 10, Nr. 1/3. — [58] Palm, Arch. f. Gynäkol., Bd. 62, Nr. 2. [59] G. G. Groff, »Vaccinating a nation«. Med. news, New-York, 1898, vol. 75, p. 679. — [60] Ref. Hyg. Rundsch., 1901, S. 855. — [61] Schön, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1896, Bd. 20, S. 641. — [62a] F. Plehn, Arb. Kais. Ges.-Amt, 1897, Bd. 13, S. 350. — [62b] Ders., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1899, Bd. 3, Nr. 2. — [63] Ref. Baumgartens Jahresber., 1897, S. 811. — [64] Kotowtschikoff, Zeitschr. f. klin. Med., 1899, Bd. 38, S. 265.

Vergleiche auch:

Burkhardt, »Das Impfwesen auf d. Weltausstellung zu Paris 1900«. Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 9.

XXIII. Venerische Infektionen

(Syphilis — Ulcus molle — Gonorrhoe).

Die gemeinsame Besprechung der Prophylaxe dieser drei ätiologisch und klinisch untereinander durchaus verschiedenen Infektionskrankheiten rechtfertigt sich vollauf durch den Umstand, dass bei allen drei ein Uebertragungsmodus, nämlich durch den Geschlechtsverkehr, vollständig das Bild beherrscht. Die Maßnahmen müssen daher bei allen drei venerischen Infektionskrankheiten im wesentlichen die gleichen sein, d. h. sich gegen die vom Geschlechtsverkehr ausgehende Ansteckungsgefahr wenden. Insoweit Verschiedenheiten zwischen den einzelnen venerischen Krankheiten für die Prophylaxe in Betracht kommen, wird dies an betreffender Stelle besonders erwähnt werden; auch wird am Schluss dieses Kapitels noch speziell auf diejenigen Verhältnisse ein-

gegangen, die für die Ansteckung außerhalb des Geschlechtsverkehrs besonders Bedeutung haben.

Eine bedeutsame Verschiedenheit besteht zunächst bezüglich der Infektionsquellen. Bei Gonorrhoe und weichem Schanker nämlich fungiert als Infektionsquelle nur der lokale Prozess (Genitalaffektion oder Augenblennorrhoe), während die Metastasen (Bubonen) und die Verallgemeinerung der Infektion in den inneren Organen (deren wichtige Bedeutung für das kranke Individuum bei Gonorrhoe erst in den letzten Jahren in ihrer ganzen Schwere erkannt worden ist) für die Weiterverbreitung der Ansteckung auf andere Personen nicht in Betracht kommen, da sie kein infektiöses Material nach außen abgeben. Bei Syphilis hingegen kommt nicht nur der Primäraffekt, sondern im sekundären Stadium auch die gesamte äußere Haut mit ihren Papeln und Kondylomen, sowie die überaus infektiösen Prozesse in Mund und Rachen, ja endlich auch das Blut selbst (bei kleinsten Verletzungen) als Infektionsquellen in Betracht; endlich kann die Syphilis auch durch Vererbung (germinative oder placentäre Infektion) übertragen werden. Analoge Verschiedenheiten zeigt das Verhalten der Eintrittspforten des Infektion. Bei Gonorrhoe ist die typische Eintrittspforte die Schleimhaut des Urethra und der Cervix (selten des Rectums); bei der Augenblennorrhoe, die ja epidemiologisch fast als Krankheit per se auftritt, die Conjunctiva. Beim Ulcus molle ist zwar die Möglichkeit vorhanden, dass das Virus an einer beliebigen Haut- oder Schleimhautstelle durch eine kleine Verletzung eindringt; praktisch aber wird auch hier fast immer die Eintrittspforte der neuen Infektion, ebenso wie die Infektionsquelle, stets an oder doch in der Nähe der Genitalien liegen. Bei der Syphilis hingegen können die Eintrittspforten eine ebenso große Mannigfaltigkeit aufweisen wie die Infektionsquellen; der Primäraffekt kann irgendwo an der äußeren Haut und insbesondere häufig im Mund oder Rachen liegen (Uebertragung durch Kuss!). In geordneten Verhältnissen, wo die meisten Kranken schon im eigenen Interesse sich einer Behandlung unterziehen und verwahrloste syphilitische Fälle mit massenhaften extragenitalen Infektionsquellen nur selten vorkommen, tritt die Bedeutung der Ansteckung außerhalb des Geschlechtsverkehrs völlig zurück; ganz anders hingegen unter Bedingungen, wo nichts für Behandlung des Kranken und Unschädlichmachung seiner infektiösen Ausscheidungsprodukte geschieht, wie z. B. im Mittelalter, sowie noch jetzt in uncivilisierten Ländern (Südseeinseln) und inmitten einer rohen unwissenden Bevölkerung (z. B. in manchen russischen Bezirken); dann entstehen schon durch das enge Zusammenleben zuerst Familienepidemieen (vergl. ein flagrantes Beispiel einer solchen bei Merk[1]) und später wird die Syphilis zur Volks- und Kriegsseuche.

Um Missverständnissen vorzubeugen, sei noch hervorgehoben, dass das Vorhandensein eines extragenitalen Primäraffekts keineswegs identisch zu sein braucht mit Ansteckung außerhalb des Geschlechtsverkehrs; im Gegenteil sind (wenigstens in einer civilisierten Bevölkerung) auch die meisten extragenitalen Primäraffekte bei Gelegenheit des Geschlechtsverkehrs erworben, durch Kuss oder sonstige Kontakte (ganz abgesehen von Perversitäten). Sehr eingeschränkt wird die Infektion außerhalb der geschlechtlichen Sphäre schon deshalb, weil die Erreger der drei venerischen Erkrankungen (der Gonococcus, der Ducreysche Bacillus und der noch unbekannte Syphiliserreger) sämtlich offenbar nur eine sehr geringe Tenazität besitzen und außerhalb des menschlichen Körpers sehr rasch zu Grunde gehen. Bei Beobachtung der elementarsten hygienischen Reinlichkeitsmaßregeln kann daher die venerische Infektion im gewöhnlichen täglichen Leben mit Sicherheit vermieden werden.

Was die Bedeutung der venerischen Erkrankungen für das erkrankte Individuum und die Gesellschaft angeht, so ist nur das Ulcus molle von verhältnismäßig harmloser Natur; da überdies die Prophylaxe desselben durchaus mit derjenigen der Syphilis zusammenfällt, so wird dasselbe im folgenden nicht weiter berücksichtigt. — Ueber die Bedeutung der Syphilis, sowohl für den Erkrankten selbst (insbesondere mit Rücksicht auf die schweren tertiären Symptome und auf die Beziehung der Lues zu Tabes dorsalis und progressiver Paralyse), als auch für seine Nachkommenschaft braucht kein Wort verloren zu werden. Dagegen ist die Schwere der gonorrhoïschen Erkrankungen erst im letzten Jahrzehnt richtig gewürdigt worden (A. Neisser[2], seitdem man weiß, dass der Prozess oft nicht lokal bleibt, sondern sich in gefährlicher Weise verallgemeinern kann (Endocarditis, Metastasen im Rückenmark!), und vor allem, seitdem man die unheilvolle Bedeutung erkannt hat, die der (oft geradezu unheilbaren) gonorrhoïschen Affektion der inneren Genitalien des Weibes zukommt (Flesch[25]). — Vergegenwärtigen wir uns endlich die ungeheure Verbreitung der venerischen Erkrankungen; nach einer seitens des preußischen Kultusministers durch Vermittlung der Aerztekammern bei den im preußischen Staate approbierten Aerzten veranstalteten Umfrage (Schmidtmann[3]) befanden sich am 30. April 1900 nicht weniger als 40 902 venerisch Erkrankte in ärztlicher Behandlung (Guttstadt[4]); unter Zugrundelegung des Zahlenverhältnisses zwischen Tagesbestand und der jährlichen Gesamtziffer der an venerischen Krankheiten in Hospitälern Behandelten ergiebt sich, dass im Jahre 1900 allein im Königreich Preußen über 500 000 venerisch Erkrankte in ärztlicher Behandlung gewesen sind; die Zahl der existierenden Kranken ist natürlich noch weit höher, da erfahrungsgemäß gerade diese Kategorie von Patienten oft gar keiner Behandlung sich unterzieht oder zum Kurpfuscher geht. In den höheren Ständen ist die Verbreitung der venerischen Erkrankungen sogar noch viel stärker; nach Blaschko[5] waren 1891/92 in einer Berliner studentischen Krankenkasse 25 % sämtlicher Mitglieder venerisch infiziert, was beweist, dass im Durchschnitt jeder Student innerhalb seiner Studienzeit einmal geschlechtskrank ist. Nach Lesser[6] geht man (wenigstens für die städtische Bevölkerung) nicht fehl, wenn man annimmt, dass 80 % aller Männer an Gonorrhoe und mindestens 10—12 % an konstitutioneller Syphilis gelitten haben. Mit solchen handgreiflichen statistischen Belegen muss erst einmal der Anfang gemacht werden, um den Schleier zu zerreißen, »der sehr zum Nachteile der Sache heute über diese delikate Angelegenheit gebreitet wird und die ungeheure Schädigung des Volkskörpers den Augen der großen Masse verhüllt« (Schmidtmann[3]). Mit Freuden ist es daher zu begrüßen, wenn in den letzten Jahren dieses aktuelle Thema mehr und mehr zur öffentlichen Diskussion kommt, so in den beiden internationalen Konferenzen zur Bekämpfung der venerischen Krankheiten in den Jahren 1899 und 1902, (Bericht über die erste Konferenz bei Jadassohn & Schmid[7], Wehmer[8]); gerade auf diesen Konferenzen ist auch die fundamentale Bedeutung der Statistik für die Prophylaxe der venerischen Erkrankungen betont worden.

Die Vorbedingung zum Aufbau einer solchen Statistik ist nun natürlich die Meldung der Fälle, wenigstens ohne Namenangabe, aber mit hinlänglicher Charakterisierung betreffs Natur des Falles, Ort, Art der Ansteckung u. s. w., um statistisch verwertbar zu sein; vergl. diesbezügliche Vorschläge bei Merk[1]. Die namentliche Anzeige ist nicht

erforderlich, weil der venerisch Erkrankte, vorausgesetzt, dass die elementarsten hygienischen Vorschriften beobachtet werden, für seine Umgebung ungefährlich ist (abgesehen von der Augenblennorrhoe betreffs welcher vergl. am Schluss). Unter solchen Umständen würde die Forderung einer namentlichen Anzeige eine Verletzung des ärztlichen Berufsgeheimnisses involvieren, insbesondere mit Rücksicht auf die schweren Folgen, welche ein solches Vorgehen bei den heutigen Anschauungen über Geschlechtskrankheiten für die Erkrankten in sozialer Beziehung nach sich ziehen müsste; auch würde jeder Versuch in dieser Richtung nur dazu beitragen, die venerisch Erkrankten noch mehr als jetzt dem Kurpfuscher zuzuführen, dessen Indiskretion sie nicht zu fürchten hätten (ROSENTHAL[9]). Unter solchen Umständen muss die namentliche Anzeige venerisch Erkrankter nur für besondere Fälle reserviert bleiben, entweder wo eine gemeingefährliche Schädigung seitens des Erkrankten zu befürchten steht (z. B. seitens renitenter und in primitiven Verhältnissen lebender Individuen, von denen aus massenhafte Verbreitung, eventuell auf extragenitalem Wege erfolgen kann, vergl. auch den preußischen Ministerialerlass[10], sowie die Berliner Polizeiverordnung[11] betreffend Anzeige Syphilitischer, und bei CHOTZEN[12]), — oder in Milieus, in denen eine unauffällige scharfe Kontrolle leicht möglich ist, z. B. in Heer und Marine. Sehr zweckmäßig ist es in letzterem Falle, die Anzeigepflicht durch obligatorische regelmäßige Untersuchung sämtlicher Mannschaften auf das Vorhandensein von Geschlechtskrankheiten wirksamer zu gestalten, sowie diejenigen Leute, die ihre Erkrankung zu verheimlichen gesucht haben, streng zu bestrafen, — während selbstverständlich diejenigen, die sich freiwillig als krank melden, ohne jede Bestrafung ärztlicher Behandlung übergeben werden.

Aehnliche Ermittelungen (eventuell mit zwangsweiser Behandlung bei positivem Befunde) sollten auch möglichst zahlreich bei allen denjenigen Leuten angestellt werden, bei denen begründeter Verdacht besteht, dass sie der Verbreitung der venerischen Krankheiten Vorschub leisten, und zwar bei jeder Gelegenheit wann die Behörde ihrer habhaft werden kann; hierher gehören vor allem aufgegriffene vagabundierende Frauenzimmer, Zuhälter, wegen Kuppelei vorbestrafte Personen u. s. w.; nur muss bei diesen Ermittelungen, um unliebsamen Fehlgriffen vorzubeugen, mit grösstem Takt verfahren und in jedem Fall der betr. Person die Möglichkeit gegeben werden, sich vor der Untersuchung auszuweisen.

Im Mittelpunkt der Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten steht die Ueberwachung der Prostitution, als des hauptsächlichsten Trägers und Vermittlers der Ansteckung. Ein näheres Eingehen auf diese Frage verbietet sich im Rahmen dieses Handbuchs von selbst und ist auch um so schwieriger, als die hygienische Seite derselben leider nur allzu oft mit moralischen, sozialen und juristischen (insbesondere frauenrechtlichen) Gesichtspunkten verquickt wird; letztere Erwägungen, so berechtigt sie an sich sein mögen, haben mit der Seuchenprophylaxe direkt nichts zu thun; man kann die Prostitution nicht aus der Welt schaffen, sondern muss mit ihr, bezw. mit dem ihr zu Grunde liegenden Bedürfnis der außerehelichen Befriedigung des Geschlechtstriebs als mit einem unter den heutigen sozialen Verhältnissen bestehenden Factum rechnen. (Vergl. über Prostitution insbesondere die eingehende Darstellung von BLASCHKO in WEYLS Handbuch der Hygiene, Bd. X, Jena, G. Fischer, 1901.)

Für die Hygieniker kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die Prostitutierten, als hauptsächlichste Quellen der venerischen Infektion, ebensowohl einer Kontrolle unterliegen müssen, als z. B. die aus pest- oder cholerainfizierten Ländern zugereisten Personen (Lesser[6]). Wenn die Abolitionisten, die jede Ueberwachung der Prostitution als ungerecht, ja wohl geradezu als eine staatliche Duldung der Immoralität perhorreszieren, diesem hygienischen Argument gegenüber erwidern, dass jeder, der den außerehelichen Geschlechtsverkehr pflegt, selbst weiß, dass er sich der Ansteckung aussetzt und demnach auf seine eigene Verantwortung handelt, so ist das keineswegs stichhaltig. In der That wissen wohl sehr wenige von denen, die eine Prostituierte aufsuchen, welch schweren Gefahren sie damit ihre Gesundheit aussetzen; aber auch wenn sie es wüssten, die Folgen ihrer Handlungsweise treffen ja nicht bloß das Individuum, sondern auch die Familie und unter Umständen die Umgebung. Der Staat hat demnach alle Ursache, die Prostitution als gemeingefährliche Infektionsquelle zu überwachen; denn mit Verboten und Strafbestimmungen lässt sich weder der Prostitution noch dem außerehelichen Geschlechtsverkehr beikommen, und statt dieselben zu unterdrücken würde man sie nur in noch schwieriger zu kontrollierende und darum gefährlichere Bahnen lenken.

Darüber aber herrscht Einstimmigkeit, dass das heutige System der Reglementierung fast überall ungenügend und hygienisch so gut wie gar nicht wirksam ist (vergl. z. B. Joseph[13], Blaschko[5b]). Verbesserungen sind in folgenden Punkten anzustreben:

Zunächst wäre darauf zu dringen, dass die sanitäre Ueberwachung der Prostituierten, die bisher mit dem ganz anderen Zwecken dienenden (vielfach angefochtenen) Institut der Sittenpolizei verquickt ist, von demselben losgelöst werde. Die Prostitution müsste ärztlichen Untersuchungsämtern überwiesen werden und die administrative Seite wäre statt durch die Polizei vielmehr durch die ordentlichen Gerichte zu regeln (Brüsseler Kongress, Blaschko[5a]). Die Frage, ob es vom hygienischen Standpunkt aus besser sei, die Prostituierten in Bordellen zu kasernieren oder vielmehr frei wohnen zu lassen, ist unbedingt im Sinne der ersteren Alternative zu beantworten; in Bordellen ist die Kontrolle, insbesondere eine häufige ärztliche Untersuchung relativ leicht ausführbar, und auch eine gewisse Anerziehung der Prostituierten zu prophylaktischen Maßnahmen (antiseptische Ausspülung nach jedem Coïtus) möglich; endlich ist mit der Einführung von Bordellen vielen sozialen Missständen, die hier nicht weiter zu besprechen sind (Gassenprostitution, Zuhälterwesen u. s. w.), der Boden entzogen; unentbehrlich sind Bordelle insbesondere in Hafenstädten, großen Garnisonen u. s. w. Anzustreben wäre vor allem eine Untersuchung der das Bordell aufsuchenden Männer, die sich ohne Zweifel rasch und sicher ausführen ließe und mit Rücksicht auf die zu erwartenden Erfolge bald einbürgern würde; geschlechtskranke oder auch nur verdächtige Männer wären auszuschließen; eventuell könnte man zweierlei Arten von Bordellen nebeneinander bestehen lassen, solche mit und solche ohne Männeruntersuchung (v. Petersen & v. Stürmer[14]). — Unter allen Umständen ist schon jetzt auf möglichst häufige und sorgfältige Untersuchung der Prostituierten seitens eines beamteten Arztes zu dringen; die Untersuchung sollte mindestens zweimal wöchentlich, für Bordellinsassinnen möglichst jeden Tag erfolgen. Die Untersuchung muss sich auf die äußeren und inneren Geschlechtsteile, Anus,

Rectum, Mund und Rachen, sowie auf die Haut des ganzen Körpers erstrecken; infektiöse Manifestationen der Syphilis werden sich auf diese Weise immer ermitteln lassen, und gerade gegenüber dieser (bedenklichsten) Infektion würde eine sorgfältige Kontrolle der Prostitution mit verhältnismäßig einfachen Mitteln Bedeutendes zu leisten vermögen, während die individuelle Prophylaxe (vergl. weiter unten) hier immer nur unvollkommen ist. Sehr viel schwieriger liegt die Sache gegenüber der Gonorrhoe; hier hat zuerst A. NEISSER[15] auf die Thatsache hingewiesen, dass in Anbetracht der Infektiosität der chronischen Gonorrhoe die klinische Untersuchung zur Feststellung, ob eine Prostituierte infektiös sei oder nicht, absolut unzureichend ist; hier muss unbedingt die mikroskopische Untersuchung (des Urethral- und Cervikalsekrets) auf Gonokokken eintreten; und in der That hat sich in Breslau, wo zuerst die mikroskopische Untersuchung bei der Kontrolle der Prostituierten eingeführt wurde, sofort herausgestellt, dass viele Dirnen, die früher als unverdächtig angesehen wurden, höchst infektiös sind; zahlreiche Nachprüfungen haben ergeben, dass etwa 30% aller Prostituierten an mikroskopisch diagnostizierbarer Gonorrhoe leiden (JADASSOHN[16a]).

Auf die Notwendigkeit der allgemeinen Einführung der mikroskopischen Gonokokkenuntersuchung bei der Kontrolle der Prostituierten haben auf der Brüsseler Konferenz insbesondere JADASSOHN[16b] und FINGER[17] hingewiesen, betreffs praktischer Resultate bei der Prostituiertenuntersuchung in Stuttgart vergl. bei HAMMER[18]. Von anderer Seite, insbesondere von KROMAYER[19] ist allerdings die Möglichkeit der praktischen Ausführung einer auf diese Weise verschärften Kontrolle mit ihren natürlichen Konsequenzen (Hospitalbehandlung überaus zahlreicher Dirnen u. s. w.) bestritten worden und man hat vielmehr aus der durch die mikroskopischen Befunde A. NEISSERS festgestellten außergewöhnlich weiten Verbreitung der Gonorrhoe unter den Prostituierten folgern zu müssen geglaubt, dass eine wirksame Prophylaxe der Gonorrhoe unter den Prostituierten überhaupt unmöglich sei und dass daher die Sittenärzte ihre Aufmerksamkeit ausschließlich der Syphilis zuwenden sollten. Betreffs der zahlreichen Stimmen, die sich in diesem Streite pro und contra erhoben haben, sei auf die Referate (nebst Kritiken von JADASSOHN) in den BAUMGARTENschen Jahresberichten hingewiesen. Die Argumente, die für den soeben gekennzeichneten pessimistischen Standpunkt geltend gemacht werden, betreffen folgende Punkte. Zunächst erscheint es, bei der Schwierigkeit der Auffindung vereinzelter Gonokokken in vielen chronischen Fällen, sehr wohl möglich, dass auch trotz der mikroskopischen Kontrolle noch viele infektiöse Fälle dem Untersucher entgehen und fälschlich als unverdächtig bezeichnet werden. Ferner wird vor allem die Thatsache ins Feld geführt, dass die weibliche Gonorrhoe oft gar nicht, jedenfalls aber sehr schwer und nur nach sehr langer Behandlung heilbar ist. Will man also die mikroskopische Kontrolle mit ihren notwendigen praktischen Konsequenzen allgemein bei der Untersuchung der Prostituierten einführen, so ist das nicht möglich ohne sehr erhebliche Vermehrung der Kosten, insbesondere für Hospitalbehandlung, und bei alledem bleiben die Resultate schließlich doch zweifelhafte. — Diesen Argumenten gegenüber ist zu erwidern, dass da, wo keine absolute Sicherheit erzielt werden kann, doch immerhin eine erhebliche relative Minderung der Infektionschancen erreichbar und ein erstrebenswertes Ziel ist. Wenn z. B. auch bei der mikroskopischen Untersuchung noch eine Anzahl von Fällen unentdeckt bleiben wird, so sind dies jedenfalls doch diejenigen mit sehr

spärlichen Gonokokken und entsprechend geringer Infektionsgefahr. Was ferner die Frage der Heilbarkeit der weiblichen Gonorrhoe anlangt, so mehren sich neuerdings auch wieder die Stimmen, die bei energischer antiseptischer Behandlung eine definitive Heilung für sehr wohl möglich halten, selbst bei Prostituierten; vergl. bei HOFACKER[21], SCHULTZ[22], BLASCHKO[5c] und insbesondere bei LAPPE[20], welcher in der (unter Leitung JADASSOHNS stehenden) Prostituiertenabteilung des Breslauer Allerheiligenhospitals bei mindestens 45 % der Entlassenen nach Aussetzen der Therapie bei dreimal binnen einer Woche wiederholter genauer mikroskopischer Untersuchung völlig negativen Befund erheben konnte. Ob solche Fälle wirklich als »definitiv geheilt« anzusehen sind, darauf kommt es in diesen Fällen nicht in erster Linie an; bei der Entlassung einer Prostituierten ist offenbar ein ganz anderer Maßstab anzulegen, als beim Ehekonsens (vergl. weiter unten); für die Prostituiertenpraxis ist die Hauptsache, dass jedenfalls eine sehr erhebliche Verminderung der Infektionsgefahr erreicht worden ist; auch könnten ja eventuell die einmal krank gewesenen Prostituierten in der Folgezeit einer häufigen wiederholten Untersuchung und ambulanter Behandlung unterworfen werden.

Jedenfalls hat die zwangsweise Isolierung sowohl syphilitischer als gonorrhoïscher Prostituierten im Hospital so lange zu erfolgen, als dieselben aktuell infektionstüchtig sind, d. h. solange dieselben infektiöse Produkte (Papeln, Kondylome u. s. w.) an sich tragen oder infektiöse Ausscheidungsprodukte liefern. Sobald das nicht mehr der Fall ist (wobei, wie gesagt für Gonorrhoe das Resultat der mikroskopischen Untersuchung maßgebend sein muss!), d. h. sobald der Fall in ein nicht infektiöses Stadium eingetreten ist, wird er aus der Spitalbehandlung entlassen, — um sofort wieder dem Hospital überwiesen zu werden, sobald neue infektiöse Manifestationen der inzwischen latent gewesenen Erkrankung sich zeigen. Im Interesse der Kontinuität der ärztlichen Untersuchung ist es wünschenswert, dass der untersuchende Arzt und der Leiter der Prostituiertenabteilung im Hospital eine und dieselbe Person sei (A. NEISSER), wie dies z. B. in Stuttgart durchgeführt ist (HAMMER[18]). Selbstverständlich ist für ausreichende Abteilungen für venerisch erkrankte Prostituierte in den Krankenhäusern zu sorgen, damit es nicht vorkommen kann, wie z. B. in Berlin 1891/02 (BLASCHKO[5a]), dass aus Platzmangel in den Hospitälern notorisch infizierte Prostituierte frei entlassen werden; denn selbstverständlich üben dieselben, trotz Verbot, ihr Gewerbe weiter aus und bilden eine gemeingefährliche Infektionsquelle. — Für Länder mit sehr hoher Syphilisfrequenz, z. B. Russland empfiehlt sich unter Umständen eine länger dauernde Internierung der Erkrankten in besonderen Arbeiterkolonieen (v. PETERSEN[14]).

Für die außerhalb der Prostitution stehenden venerisch Erkrankten ist eine Zwangsbehandlung nur in Ausnahmefällen möglich, so z. B. in Heer und Marine, in Arbeitshäusern u. s. w. Im übrigen wird eine Zwangsbehandlung, ebenso wie die Meldepflicht (vergl. daselbst) nur dann in Betracht kommen können, wenn der Erkrankte gemeingefährlich ist. Um so mehr ist mit allen Mitteln die freiwillige ärztliche bezw. Krankenhausbehandlung für den Kranken zugänglich und populär zu machen. In erster Linie ist hier die Beseitigung der gesellschaftlichen und gesetzlichen Erschwerungen zu erstreben, die dem Eintritt Geschlechtskranker ins Krankenhaus heutzutage noch vielfach entgegenstehen; in ersterer Beziehung sollte nie eine namentliche Anzeige an die Sittenpolizei

oder an die Heimatsbehörde erfolgen, wenn der Eintritt ins Krankenhaus ein freiwilliger war (Lesser[6]); vor allen aber wären die in vielen Krankenkassen bestehenden Bestimmungen, durch welche venerisch Erkrankte von den Vergünstigungen der Kasse ausgeschlossen werden, abzuschaffen und die Geschlechtskranken ganz ebenso wie alle anderen Patienten zu berücksichtigen. Erfreuliche Fortschritte in dieser Beziehung sind neuerdings in Preussen (Schmidtmann[3]) gemacht worden; ferner ist auf Anregung Schmidtmanns[3] die finanzielle Mitwirkung durch Errichtung eigener Heilstätten seitens der Landesversicherungsanstalten (für welche die Geschlechtskrankheiten als häufige Ursachen vorzeitiger Erwerbsunfähigkeit eine große praktische Bedeutung haben) in die Wege geleitet.

Eines der wesentlichsten Hemmnisse der Verallgemeinerung rationeller ärztlicher Behandlung der venerisch Erkrankten ist ferner das Kurpfuschertum, das gerade hier von der Scheu vieler Patienten, ihr Leiden dem Arzte zu offenbaren, Nutzen zieht und mit allerlei Schwindel (briefliche und »giftfreie« Behandlung!) sich breit macht. Solange nicht ein vollständiges Verbot des Kurpfuschertums erreichbar ist, sollten wenigstens die oft geradezu schamlosen Anpreisungen seitens der Kurpfuscher in der Oeffentlichkeit (Presse u. s. w.) strengstens untersagt sein. — Andererseits ist eine möglichst gründliche Unterweisung und Fortbildung der Aerzte in der Lehre von den venerischen Krankheiten anzustreben, teils auf der Universität und als spezieller Prüfungsgegenstand beim Staatsexamen, teils durch Fortbildungskurse für Aerzte (insbesondere Sittenärzte) und Hebammenschülerinnen, — wie solche in Berlin schon stattfinden (Schmidtmann[3]).

Bei der ärztlichen Behandlung ist im Interesse der Verhütung weiterer Infektionen die größte Aufmerksamkeit denjenigen Affektionen zuzuwenden welche erfahrungsgemäß für die Verbreitung der Ansteckung besonders gefährlich sind, so z. B. extragenitale Primäraffekte, die am besten mittelst eines Occlusivverbandes völlig abgeschlossen werden (Ledermann[23]), sowie insbesondere der so überaus infektiösen Syphilis der Mundhöhle (Lieven[24]). Vor allem aber ist der Patient in sinngemäßer Weise zu belehren, jede Berührung mit anderen, insbesondere durch Kuss oder Geschlechtsverkehr sowie durch gemeinsames Ess- und Trinkgeschirr sorgfältig zu meiden, desgleichen keine öffentliche Barbierstube zu besuchen, sondern sein eigenes Rasierzeug zu halten. Wer wissend, dass er an einer ansteckenden Geschlechtskrankheit leidet, mit einer anderen Person den Beischlaf ausübt, sollte wegen vorsätzlicher Körperverletzung schwer bestraft werden (vergl. u. a. auch bei Flesch[25] und Wintritz[26]). — Eine ganz besonders schwere Bedeutung kommt der Frage des Ehekonsenses zu, da es sich hierbei um die Gesundheit von Frau und Nachkommen handelt. Der Arzt kann dem mit Syphilis infiziert gewesenen Mann die Heirat gestatten, falls derselbe nach sachgemäßer Behandlung mindestens 3 Jahre lang völlig frei von syphilitischen Manifestationen geblieben ist. Bei der Gonorrhoe ist der mikroskopische Nachweis das Ausschlaggebende; falls nach völligem Aussetzen der Therapie die innerhalb eines Zeitraums von mehreren Wochen häufig wiederholte und nach Anwendung energischer künstlicher Provokation angestellte mikroskopische Untersuchung keine Gonokokken mehr nachweisen lässt, so ist der Fall als geheilt, d. h. als nicht mehr infektiös anzusehen und die Ehe zu gestatten (A. Neisser[15b], Jadassohn[16b]),

selbst wenn noch eine minimale Sekretion oder vereinzelte Fäden im Urin bestehen (d. h. eine Heilung im anatomischen bezw. klinischen Sinne nicht erfolgt ist, was ja oft außerordentlich schwierig gelingt).

Vorbedingung dazu ist allerdings außerordentliche sorgfältige Untersuchung, wobei auch das Sekret der Prostata (FINGER[28]) und der Samenblasen (COLLAN[29]), in denen sich noch vereinzelte Gonokokken verbergen können, untersucht werden muss; doch haben A. NEISSER und JADASSOHN bei strenger Innehaltung dieser Vorschriften in einer großen Reihe von Fällen nie Misserfolge gehabt (mit Ausnahme eines einzigen noch aus ganz früher Zeit stammenden Falles); auch KROMAYER[19b, c], der die Notwendigkeit anatomischer bezw. klinischer Heilung (d. h. völlige Abwesenheit von Sekret) verlangt und den wiederholten negativen Ausfall der mit allen soeben angegebenen Kautelen angestellten bakteriologischen Untersuchung als nicht beweiskräftig anerkennen will) hat keinen einzigen einwandfreien Fall gegen die Giltigkeit der NEISSER-JADASSOHNschen These anführen können.

Sehr nachahmenswert ist ein im amerikanischen Staate Michigan erlassenes Gesetz[30], welches venerisch erkrankten Personen während der Zeitdauer ihrer Erkrankung die Eingehung der Ehe verbietet. Im Hinblick auf die enorme Verbreitung der Syphilis und besonders der Gonorrhoe unter den jungen Leuten einerseits und auf den bedauerlichen Leichtsinn und die Unkenntnis der Folgen andrerseits, mit der dieselben häufig in die Ehe treten, ohne vorher genügend ausgeheilt zu sein, — wäre es das einzig richtige, wenn gesetzlich von jedem Manne vor Eingehung der Ehe ein amtsärztliches Zeugnis gefordert würde, durch welches nach gewissenhafter Untersuchung das Freisein des Ehekandidaten von infektiösen Geschlechtskrankheiten bescheinigt würde; frühere Geschlechtskrankheiten, falls ausgeheilt (in dem oben angegebenen Sinne) brauchten darin selbstverständlich keine Erwähnung zu finden; ein solches Verlangen mag vorläufig manchem als eine Utopie erscheinen, wäre aber nur gerechtfertigt und sehr wohl ausführbar.

Die individuelle Prophylaxe spielt bei den venerischen Erkrankungen eine um so größere Rolle, als, wie oben dargelegt wurde, die von der Prostitution ausgehenden Infektionsgefahren selbst bei der besten heutzutage möglichen Kontrolle nicht mit Sicherheit unschädlich gemacht werden können (besonders nicht für die Gonorrhoe); und wie weit ist die Kontrolle, so wie sie heute geübt wird, noch von diesen Anforderungen entfernt, und wie viele Gefahren drohen erst von seiten der sog. geheimen Prostitution und anderer völlig unkontrollierbaren mannigfaltigen Gelegenheiten zum außerehelichen Geschlechtsverkehr! Die Basis der individuellen Prophylaxe ist eine sachgemäße Belehrung des Volkes; wenn irgendwo, so ist gerade hier statt der bisher so beliebten Heimlichthuerei ein ernstes offenes Wort am Platze. Die Belehrung sollte in Wort und Schrift bei allen Gelegenheiten erfolgen, wo es nur möglich ist; in Heer und Marine, in gemeinnützigen Vereinen (wie z. B. in den Berliner Krankenkassen durch ein von BLASCHKO verfasstes und um zehn Pfennige erhältliches Flugblatt), in den höheren Klassen der öffentlichen Lehranstalten und auf den Universitäten. Besondere Erwähnung verdient der Inhalt des geradezu vorbildlichen »Aufrufs deutscher Hochschullehrer der Hygiene«[31] an die Studierenden; zunächst ist darin mit Recht die Forderung einer möglichsten Beschränkung des außerehelichen Geschlechtsverkehrs erhoben und die Unschädlichkeit einer solchen Abstinenz betont; ferner enthält der Aufruf eine Belehrung über die Gefahren und

die schwerwiegende Bedeutung der Ansteckung sowie über die Notwendigkeit frühzeitiger ärztlicher Behandlung nach erfolgter Ansteckung, endlich ist darin mit Recht die Fortsetzung des Geschlechtsverkehrs seitens des venerisch Infizierten als eine ehrlose Handlung gebrandmarkt. Die praktische Bedeutung einer solchen in erster Linie die Beschränkung des außerehelichen Geschlechtsverkehrs betonenden Mahnung ist von Kopp[32] in Abrede gestellt, dagegen seitens C. Fränkel[33] und Scholtz[34] mit gewichtigen Gründen gestützt worden. Nun darf man sich ja allerdings nicht verhehlen, dass mit der Forderung der Abstinenz allein nicht auszukommen ist und das auch noch direkte Schutzmaßregeln gegen die Infektion wünschenswert sind. In dieser Beziehung wäre in erster Linie vor Vollzug des Geschlechtsaktes im Zustande der Trunkenheit zu warnen, da hierbei die klare Ueberlegung, die erste Bedingung eines irgend wirksamen Schutzes, verloren ist; auch ist besondere Vorsicht bei unkontrollierten und jungen Prostituierten angebracht. Grundsätzlich sollte der außereheliche Geschlechtsverkehr nur mit Anwendung eines Kondoms vollzogen werden; dies gewährt eine absolute Garantie gegen Gonorrhoe und auch einen gewissen Schutz gegen Syphilis.

Außerdem ermöglicht eine von Blokusewski[35] zuerst angegebenes und seitdem vielfältig erprobtes Verfahren noch einen weitgehenden Schutz: es wird möglichst bald (bis $1/4$ Std.) post actum uriniert und dann mittelst eines besondern Tropfgläschens einige Tropfen (2—8) einer 2 proz. Höllensteinlösung auf das Frenulum und in die Fossa navicularis gebracht und durch Reiben und Drücken der Glans mit der inneren Wand der Harnröhre in innigen Kontakt gebracht, worauf man nach einigen Minuten die Lösung ausfließen lässt und etwa eine Stunde lang vermeidet, Urin zu lassen; das Verfahren ist kaum schmerzhaft, eventuell erst nach vorgängiger Anästhesierung der Harnröhrenmündung mittelst Kokaïnlösung vorzunehmen. A. Neisser[36] empfiehlt das Verfahren als ungefährlich und wirksam; es basiert auf der von Steinschneider & Schäffer[37] festgestellten Thatsache, dass Gonokokken in Kultur durch 2 % $AgNO_3$ in 5 Sekunden sicher abgetötet sind. Es sind manche Modifikationen des Verfahrens angegeben, von denen die von Frank[38] und Welander[39] als minder reizend und doch recht wirksam (auch durch den negativen Ausfall künstlicher Infektionsversuche am Menschen) erwiesene Anwendung des Protargols in 20 proz. (bezw. sogar nur 4 %) Lösung erwähnt sein mag. Jedenfalls ist das ursprüngliche Blokusewskische[35] Verfahren das sicherste; neuerdings ist dasselbe, mit Rücksicht auf die mit seiner Anwendung (und zwar am Morgen, noch mehrere Stunden nach der Infektion!) in der deutschen Marine gemachten sehr günstigen Erfahrungen, durch Stationsbefehl des Chefs der Marinestation der Nordsee[40] für alle Mannschaften, die sich der Infektion ausgesetzt haben, vorgeschrieben und wird am Morgen nach stattgehabter Beurlaubung seitens des Sanitätspersonals ausgeführt.

Dass der Kampf gegen die venerischen Krankheiten auf Grund der im vorhergegangen geschilderten Prinzipien sehr wohl Aussichten auf Erfolge bietet, zeigt am besten das Beispiel des Heeres, in dem die relative Frequenz der Erkrankungen (entgegen der weitverbreiteten gegenteiligen Meinung) weit geringer ist als unter jungen Leuten der Civilbevölkerung und in dem auch eine allmähliche Abnahme der Erkrankungsziffer nicht zu verkennen ist; vergl. betr. deutscher Verhältnisse bei Blaschko[5a], betr. französischer Verhältnisse bei Legrand[41]; besonders sei noch auf das Beispiel der Garnison

Straßburg hingewiesen, wo die Erkrankungsziffer von 12—13 % (1871—1872) auf 2,8 % (1880—1888) gesunken ist (Lesser[6]).

Die sozialen Maßnahmen, die zur Verminderung des außerehelichen Geschlechtsverkehrs und der Prostitution anzustreben sind, können hier nur kurz erwähnt werden. In ersterer Beziehung ist hier eine zweckmäßige Jugenderziehung zu nennen, die alle den Geschlechtstrieb unnütz aufreizenden Momente möglichst zu vermeiden und auf Pflege körperlicher Uebungen zu halten hätte; selbstverständlich wäre auch eine frühzeitigere Eheschließung ein wirksames Mittel gegen den außerehelichen Geschlechtsverkehr. Bezüglich der Prostitution kann jedenfalls jetzt schon auf absolute Fernhaltung von Minderjährigen von diesem Gewerbe gedrungen werden, da dieselben erfahrungsgemäß infolge ihrer Unerfahrenheit am leichtesten der Infektion unterliegen und dieselbe weiterverbreiten; in diesem Sinne spricht sich auch der erste Schlusssatz der Brüsseler Konferenz aus. Ferner ist mit allen Mitteln darauf hinzuwirken (Vereine u. s. w.), Prostituierten, die ihr Gewerbe aufgeben wollen, den Eintritt in einen anderen Beruf zu ermöglichen. — Um die der Kontrolle völlig entzogene und darum um so gefährlichere geheime Prostitution zu unterdrücken oder wenigstens zu beschränken, empfiehlt sich eine möglichst scharfe Aufsicht eventuell Beschränkung derjenigen Etablissements, wo erfahrungsgemäß gewöhnlich diese Art der Prostitution ihre Stätte findet (Cafés u. s. w. mit weiblicher Bedienung), sowie eine strenge Bestrafung der Zuhälter.

An letzter Stelle seien noch einige typische Formen der Uebertragung venerischer Krankheiten außerhalb des Geschlechtsverkehrs angeführt. Für Syphilis kommen hier, nächst der Uebertragung durch intime Berührungen (Kuss) und gemeinsames Ess- und Trinkgeschirr, der schon oben (S. 149 f.) gedacht worden ist, noch die folgenden Ansteckungsgelegenheiten in Betracht. Zwischen Amme und Säugling kann sehr leicht eine Ansteckung und zwar sowohl in dem einen wie im umgekehrten Sinne erfolgen; es ist daher bei der Auswahl der Amme eine peinlich sorgfältige Untersuchung in dieser Hinsicht vorzunehmen und nur ganz unverdächtige Personen zuzulassen; vgl. amtliche Bestimmungen[12] über Ammen in Italien; andererseits darf selbstverständlich der Arzt nie zulassen, dass eine gesunde Amme zu einem (hereditär) syphilitisch infizierten Säugling engagiert werde; ein solches Kind muss künstlich ernährt werden. — Der Möglichkeit der Ansteckung in Barbierstuben und der dagegen wirksamen Maßnahmen wurde schon im Abschnitt »Allg. Prophylaxe« S. 62 gedacht. — In Bezug auf professionelle Ansteckungen sind natürlich in erster Linie Aerzte und Hebammen gefährdet; demnächst sei noch der leicht zu vermeidenden Ansteckung bei Glasbläsern durch Gebrauch des gleichen Blaserohrs gedacht, das von Mund zu Mund wandert. — Als allgemeine Regel für individuelle Prophylaxe der extragenitalen Syphilis gilt der Satz, jede Benutzung gemeinsamen Ess- und Trinkgeschirrs mit andern Personen (auch manche Trinksitten gehören hierher!), sowie anderer Geräte, die mit dem Mund berührt werden, strengstens zu vermeiden und beim Barbier sein eigenes Rasierzeug zu halten. — Für die Gonorrhoe sind typische Beispiele außergeschlechtlicher Ansteckung die Vulvovaginitis kleiner Mädchen und die Augenblennorrhoe. Für beide Affektionen wird die Ansteckung durch direkten und indirekten Kontakt (Berührungen mit den infizierten Fingern, Zusammenschlafen der Kinder mit gonorrhoïsch infizierten Erwachsenen, Gebrauch

gemeinsamer Taschen- und Handtücher u. s. w.) vermittelt; auch Fliegen scheinen dafür in Betracht zu kommen, wenigstens sah WELANDER[52] gonorrhoïschen Eiter an den Füßen einer lebenden Fliege noch nach 3 Std. infektiös bleiben. Auch durch Badewasser sind schon mehrere Fälle von geradezu epidemischer Verbreitung von Vulvovaginitis kleiner Mädchen vorgekommen (SKUTSCH[43], SHEFFIELD[44]). Ferner existieren eine ganze Anzahl von Beispielen über Spitalinfektion (durch gemeinsame Waschtücher, Schwämme, Thermometer, sowie durch die Wärterin); vgl. bei W. FISCHER[45], LENZ[46], M. SKIBA-ZUWAROWSKA[47], NOLEN[48], CNOPF[49]; daher sind solche kranke Kinder unter allen Umständen streng isoliert zu halten; im übrigen nimmt unter den prophylaktischen Maßnahmen größte Sauberkeit die erste Stelle ein. Selbstverständlich sind an Augenblennorrhoe erkrankte Kinder vom Schulbesuch auszuschließen; vgl. den diesbezügl. preußischen Ministerialerlass[50]. — Besondere prophylaktische Maßregeln sind endlich gegen die Augenblennorrhoe der Neugeborenen zu ergreifen; die Infektion erfolgt während der Geburt selbst, wenn die Augen des Kindes mit Scheidensekret der gonorrhoïsch infizierten Mutter in Berührung kommen. CREDÉ[51] hat das große Verdienst, gegen diese häufig zur Erblindung führende Infektion ein ebenso einfaches wie sicheres Schutzmittel angegeben zu haben: die Einträufelung weniger Tropfen einer 2proz. Höllensteinlösung ins Auge des Neugeborenen. Neben zahlreichen anderen Autoren ist besonders H. COHN[53] auf Grund eines sehr großen statistischen Materials mit Energie für dieses Verfahren eingetreten und empfiehlt sogar die obligatorische Anwendung desselben. Andere Autoren z. B. AHLFELD[58], KEILMANN[54] haben mit Rücksicht auf die nach Anwendung des CREDÉschen Verfahrens öfters auftretenden Reizungen (vgl. über »Argentumkatarrh« bei CRAMER[56]) ein minder eingreifendes Verfahren empfohlen, nämlich antiseptische Spülung der Vagina vor der Geburt und Abwaschen der Augen des Neugeborenen mit reinem Wasser unmittelbar nach dem Durchschneiden des Kopfes; doch hat KRÖNIG[55] dieses Verfahren minder wirksam befunden als die ursprüngliche CREDÉsche Methode. Eine zusammenfassende Uebersicht der ganzen Frage giebt SAUER[57].

Litteratur.

[1] MERK, Hyg. Rundsch., 1902, Nr. 14. — [2] A. NEISSER (Erste Brüsseler Conferenz 1899). — [3] SCHMIDTMANN, Hyg. Rundsch., 1901, Nr. 21. — [4] GUTTSTADT, Zeitschr. d. Kgl. Preuß. statist. Bureaus, Ergänzungsheft 20, Berlin 1901 (ref. Hyg. Rundsch., 1902, Nr. 6). — [5a] BLASCHKO, Hyg. Rundsch., 1898, S. 903ff. — [5b] Ders., Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., 1900, Bd. 32, S. 247. — [5c] Ders., Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 26/27. — [6] LESSER, ebd., 1897, Nr. 43/44. — [7] JADASSOHN & SCHMID, 2. »Die internat. Conferenz zur Verhütung der Syphilis u. der vener. Krankh. in Brüssel (Sept. 1899)«. Bern, Sturzenegger, 1900. — [8] WEHMER, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., 1900, Bd. 32, S. 233ff. — [9] ROSENTHAL, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 11. — [10] Veröff. d. Kais. Ges.-Amt, 1898, S. 962. — [11] Ebd., S. 963. — [12] CHOTZEN, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 23 u. 24. — [13] MAX JOSEPH, »Die Prophylaxe der Haut- und Geschlechtskrankh.« II. Abt. von NOBILING-JANKAU, Handb. d. Prophylaxe, München (Seitz & Schauer). — [14] v. PETERSEN & v. STÜRMER, Die Verbreitung der Syphilis . . . in Russland. Berlin (Karger). Ref. Hyg. Rundsch., 1900, S. 808. — [15a] A. NEISSER, Verhandl. d. 68. Vers. dtsch. Naturf. u. Aerzte, Frankfurt a. M. 1896, Bd. 2; Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 10. — [15b] Ders., Münch. med. Woch., 1899, Nr. 36. — [16a] JADASSOHN, Baumgartens Jahresber., 1898, S. 145f., Anm. — [16b] Ders., ebd., 1898, S. 113ff. u. 1899, S. 106f. — [16c] Ders., Brüsseler Conferenz, 1899. — [17] FINGER, ebd. — [18] HAMMER, Arch. f. Dermatol. u. Syph., 1897, Bd. 38, S. 253. — [19a] KROMAYER, »Zur Austilgung der Syphilis«. Berlin (Bornträger). Ref. Baumgartens Jahresber.,

1898, S. 144. — [19b] Ders., Münch. med. Wochenschr., 1898. — [19c] Ders., ebd., 1899, S. 1499. — [20] LAPPE, Inaug.-Diss., Breslau 1897. Allg. med. Centralztg., 1897, Nr. 7/8. — [21] HOFACKER, Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, III. Folge, Bd. 19, S. 126. — [22] SCHULTZ, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkolog., 1899, Bd. 40, S. 93. — [23] LEDERMANN, Zeitschr. f. Krankenpfl., 1900, Nr. 6. — [24] A. LIEVEN, »Die Syphilis der Mund- u. Rachenhöhle«, Jena (G. Fischer) 1900. — [25] FLESCH, »Prostitution u. Frauenkrankheiten«, Frankfurt a. M. (Joh. Alt) 1898. Ref. Hyg. Rundsch., 1898, Nr. 18. — [26] WINTRITZ, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1896, Nr. 14 u. 15. — [27] BRASCH, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., 1898, Bd. 30, Nr. 3. — [28] FINGER, Arch. f. Dermatol. u. Syph., 1898, Bd. 43, S. 209. — [29] COLLAU, Monatsschr. f. prakt. Dermatol., 1898, Ergänzungsheft 2. — [30] Ref. Veröff. d. Kais. Ges.-Amt, 1901, Nr. 26. — [31] Ref. Hyg. Rundsch., 1901, S. 1119. — [32] KOPP, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 48. — [33] C. FRÄNKEL, ebd., 1900, Nr. 51 u. 1901, Nr. 2. — [34] SCHOLTZ, ebd., 1901, Nr. 5. — [35] BLOKUSEWSKI, Dermatolog. Zeitschr., 1895, Bd. 2, S. 325; Allg. med. Centralztg., 1898, Nr. 100/101; ebd., 1899, S. 2070. — [36] A. NEISSER, Deutsche Medizinalztg., 1895, Nr. 69. — [37] STEINSCHNEIDER & SCHÄFFER, Berl. klin. Woch., 1895, Nr. 45. — [38] FRANK, Allg. med. Centralztg., 1899, Nr. 5. — [39] WELANDER, Arch. f. Dermatol. u. Syph., 1898, Bd. 44, S. 377. — [40] Ref. Hyg. Rundsch., 1902, S. 1277 f. — [41] LEGRAND, Ann. d'hyg. publ. et de méd. légal., 1899, t. 42, Nr. 5. Ref. Hyg. Rundsch., 1900, S. 806. — [42] Ref. Veröff. d. Kais. Ges.-Amt., 1901, Nr. 35. — [43] SKUTSCH, Diss., Jena 1891. — [44] SHEFFIELD, ref. Baumgartens Jahresber., 1896, S. 129. — [45] W. FISCHER, Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 51. — [46] LENZ, Inaug.-Diss., Leipzig 1896. — [47] M. SKIBA-ZAWAROWSKA, Inaug.-Diss., Zürich 1898. — [48] NOLEN, ref. Sem. méd., 1898, Nr. 11. — [49] CNOPF, Münch. med., Woch., 1898, Nr. 36. — [50] Veröff. d. Kais. Ges.-Amt, 1898. — [51] CREDÉ, Archiv f. Gynäkol. XXI, 2, 1883. — Ders., »Die Verhütung der Augenentzündung der Neugeborenen . . .« Berlin (Hirschwald), 1884. — [52] WELANDER, Wien. klin. Rundsch., 1896, Nr. 52. — [53] H. COHN, Centralbl. f. prakt. Augenheilk., 1895, Nr. 4/5. — Ders., »Ueb. Verbreit. u. Verhüt. d. Augeneiterung d. Neugeborenen in Deutschland, Oesterreich-Ungarn, Holland u. in d. Schweiz (Sammelforschung u. s. w.). Berlin (Coblentz) 1896. — [54] KEILMANN, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, S. 127. — [55] KRÖNIG, ref. ebd., 1897, S. 168. — [56] CRAMER, Centralbl. f. Gynäkol., 1899, S. 242; Arch. f. Gynäkol., 1899, Bd. 59, S. 165. — [57] TH. SAUER, Inaug.-Diss., Bonn 1898. — [58] AHLFELD, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 14, 345, 1888.

XXIV. Trachom

(Granulose, Körnerkrankheit, ägyptische Augenkrankheit).

Der Erreger des Trachoms ist noch nicht bekannt; alle Beobachter stimmen jedoch überein, dass die Krankheit kontagiös ist und dass die Ansteckung durch das Konjunktivalsekret vermittelt wird, teils durch direkte Berührung, teils auf indirektem Wege (durch gemeinsames Waschgerät, Handtücher, Lagerstatt u. s. w.); auch durch Badewasser (öffentliche Schwimmbäder) kann Trachom epidemisch verbreitet werden (vgl. bei SCHULZ[1]; doch soll es sich in dieser Epidemie nach FEHR[2] nur um eine trachomähnliche Erkrankung gehandelt haben). Außerdem steht sicher fest, dass die Verbreitung der Krankheit und das Auftreten schwerer Formen durch ungünstige hygienische Lebensverhältnisse, insbesondere durch Unreinlichkeit befördert wird. Daneben wird nun aber von namhaften Autoren auch gewissen terrestrischen Verhältnissen eine ätiologische Rolle zugeschrieben; so weist KUHNT[3] auf die Thatsache hin, dass das Trachom epidemisch mit Vorliebe in Flussdelten und sumpfigen Niederungen vorkommt und glaubt daher annehmen zu müssen, dass die Trachomkeime in Boden und Wasser der verseuchten Gegenden sich befinden, von wo sie besonders in der warmen Jahreszeit, bei Tiefstand des Grundwassers und Austrocknung der oberflächlichen kleinen Wasseransammlungen sowie der Bodenoberfläche selbst, auf die Conjunctiva des Menschen mit dem Staub gelangen. Ganz abgesehen davon, dass anderwärts, z. B. in Ungarn (FEUER[4]), ein solcher Zusammenhang wischen Trachom und den genannten terrestrischen Verhältnissen gänz-

lich vermisst wurde, vielmehr die Verbreitung des Trachoms sich lediglich durch die direkte Ansteckung von Person zu Person beherrscht erwies, — abgesehen ferner davon, dass die von KUHNT beigebrachten epidemiologischen Thatsachen sich zwanglos auch auf ganz andere Weise erklären lassen (insbesondere durch die Rolle der Fliegen bei der Uebertragung des Infektionsstoffes von Auge zu Auge!), — auch vom praktischen Standpunkte können die erwähnten terrestrischen Verhältnisse für eine zielbewusste Bekämpfung des Trachoms schon deshalb nicht in Betracht kommen, weil eine Aenderung derselben nur mit praktisch gänzlich unerschwinglichen finanziellen Opfern und, wenn überhaupt, so doch erst nach vielen Jahren zustande kommen könnte. Nun aber, die Bekämpfung des Trachoms eilt; in Ost- und Westpreußen ist die Seuche außerordentlich verbreitet, und zwar nicht bloß unter der armen in ungünstigen hygienischen Verhältnissen lebenden Bevölkerung, sondern auch schon in den besseren Kreisen (KUHNT[3]); in allen daraufhin untersuchten Schulen dieser beiden Provinzen fand HIRSCHBERG[5] bei mehr als 5% der Schüler Trachom, in einigen Dörfern bei 10% sämtlicher Bewohner, ja in Königsberg fand PICK[8] im Jahre 1897 31,7% aller Schulkinder trachomkrank, darunter 10,7% schwere Formen! Dazu kommt, dass von diesem Seuchenherd in den östlichen Provinzen die Infektion notorisch schon mehrfach und ganz massenhaft, durch eingewanderte polnische Arbeiter, in bisher trachomfreie Bezirke verschleppt worden ist (DOBCZYNSKI[6], GUTKNECHT[7]) und dass demnach die Seuche deutlich einen progredienten Charakter hat. Berücksichtigt man endlich, dass das Trachom oft dauernde Störungen des Sehvermögens, ja sogar Erblindung, nach sich ziehen kann und insbesondere für die heranwachsende Jugend (Schulbesuch) und für die Armee eine große Gefahr bedeutet (KIRCHNER[9]), so wird jeder zugeben, dass die Verhütung und Bekämpfung dieser gefährlichen Augenkrankheit eine der dringendsten Aufgaben des Staates bildet. Nun beweisen die eingangs erwähnten Thatsachen unzweifelhaft das Vorhandensein und die Häufigkeit direkter Ansteckung; diesen Infektionsmodus zu unterdrücken oder wenigstens zu beschränken, liegt schon jetzt in unserer Macht und kann mit relativ geringen Mitteln bewirkt werden; und wir werden daher — mit völliger Beiseitelassung anderer vorläufig an sich durchaus problematischer Infektionsmöglichkeiten (von Boden und Wasser im Freien aus), an die wir in praxi doch nicht herankommen können — die prophylaktischen Maßnahmen gegen Trachom ausschließlich gegen den Erkrankten und seine infektiösen Ausscheidungsprodukte richten; auch können wir dies mit um so größerer Zuversicht thun, als das Vorgehen auf diesem Wege schon höchst beachtenswerte, statistisch festgestellte Erfolge gezeitigt hat; vgl. bei GUTKNECHT[7], PICK[8] und insbesondere die Trachomstatistik der preußischen Armee (PRÖBSTING[10], NEUBURGER[11]), die in den Jahren 1873—1888 ein Herabgehen der Erkrankungsziffer von 6,9 auf 2,6% aufweist.

Auf die Frage, ob der sogenannte »Follikularkatarrh« (der übrigens gleichfalls unzweifelhaft ansteckend ist und in epidemischer Form auftritt, jedoch im allgemeinen einen gutartigen Verlauf zeigt) vom echten Trachom zu trennen ist oder ob es sich in beiden Fällen um eine ätiologisch einheitliche Krankheit handelt, einzugehen ist hier nicht der Ort; vergl. über unitarische und dualistische Auffassung dieser beiden Krankheitsbilder bei NEUBURGER[11] und BRANDENBURG[12].

Vom Standpunkt der praktischen Seuchenprophylaxe wird man jedenfalls, im Hinblick auf die Thatsache, dass gewichtige Stimmen sich für die Einheitlichkeit beider Affektionen ausgesprochen haben und die ganze Frage noch offen zu sein scheint, epidemischen Follikularkatarrh prinzipiell in gleicher Weise behandeln wie Trachom. Auf diesen Standpunkt stellt sich auch der »Preuß. Ministerial-Erlass[13] betreffend Verhütung der Uebertragung ansteckender Krankheiten durch die Schulen« vom 20. Mai 1898.

Dagegen erscheint eine Unterscheidung in leichte und schwere Trachomfälle praktisch für viele Zwecke (Isolierung, Therapie) wünschenswert, wobei selbstverständlich für die Beurteilung und Unterscheidung der verschiedenen Fälle amtliche Direktiven zu geben sind (wie z. B. in Preußen durch den Ministerial-Erlass[14] vom 21. Juni 1893); maßgebend ist insbesondere die Beschaffenheit und Menge des Sekrets; Fälle mit reichlichem eitrigen Sekret sind unbedingt als schwere, solche mit spärlichem, wässerigem Sekret als leichte zu bezeichnen und demgemäß zu behandeln.

Für die Erkennung der Trachomfälle würde die ärztliche Anzeigepflicht nicht ausreichen, da die meisten Patienten von sich aus überhaupt nicht ärztliche Hilfe anrufen. Es sind daher systematische Recherchen in den besonders gefährdeten und zugleich besonders leicht kontrollierbaren Bevölkerungsklassen (Schule, Militär) anzustellen; in stark verseuchten Bezirken ist die Einwohnerschaft ganzer Ortschaften systematisch durchzuuntersuchen. Besonders scharfe Kontrolle ist in trachomfreien Distrikten gegenüber den aus verseuchten Bezirken einwandernden Arbeitern angebracht (in Mecklenburg-Schwerin durch Erlass[15] vom 23. Juni 1900 obligatorisch); Dobczynski[6] fand je einmal 27 bezw. 49% Trachom unter denselben; Trachomkranke sind zurückzuweisen, und Arbeitgeber, in ihrem eigenen Interesse, in diesem Sinne zu belehren; vgl. auch bei Schmidt[20]. Desgleichen sind Trachomkranke vom Heeresdienst fernzuhalten; in verseuchten Distrikten empfiehlt es sich (Neuberger[11]), den beamteten Civilarzt (Kreisphysikus) zum Aushebungs- und Musterungsgeschäft zuzuziehen, damit derselbe die bei dieser Gelegenheit konstatierten Fälle weiterverfolgen kann. — Stets sollten die Angehörigen bezw. Logisgenossen jedes neuen Falles gleichfalls untersucht werden.

Die schweren Fälle sollten stets wenigstens bis zur Erreichung einer erheblichen Besserung im Hospital verpflegt werden; und zwar empfiehlt es sich, schon behufs Verhütung der mehrfach beobachteten Spitalinfektion, besondere Trachomspitäler einzurichten (M. Kirchner[9], Feuer[4]), in denen zugleich die wissenschaftliche Erforschung der Aetiologie und Therapie des Trachoms gepflegt werden soll. Leichte Fälle sind ambulant zu behandeln, und diese Art der Behandlung sollte, weil gleichzeitig populär und wenig kostspielig, so weit als nur irgend möglich ausgedehnt werden. Zu diesem Zwecke sind möglichst zahlreiche Polikliniken (etwa in Angliederung an die bestehenden Krankenhäuser) einzurichten (M. Kirchner[9], Hoppe[16]), in denen allen Trachomkranken eine unentgeltliche Behandlung gewährt wird. Für ärztearme Distrikte wären geeignete Hilfskräfte (Lehrer, Ordensschwestern, Diakonissen u. s. w.) heranzuziehen und ihre Thätigkeit regelmäßig durch den beamteten Arzt zu kontrollieren. Ganz besonders beachtenswert erscheint der Vorschlag von Osborne[17], der unter Hinweis auf die in Russland mit diesem System bereits erreichten praktischen

Erfolge, für ärztearme Länder mit armer unwissender Bevölkerung die Ausrüstung fliegender Kolonnen (aus Aerzten und Krankenpflegern bestehend) empfiehlt, die sämtliche Ortschaften in regelmäßigem Turnus besuchen und daselbst eine Zeitlang die notwendigsten Erhebungen und Maßnahmen veranlassen; nach diesen Vorschlägen OSBORNES[17], die in einer der Schlussthesen des ersten ägypt. medizin. Kongresses zu Kairo (Dez. 1902) zur Annahme gelangten, wird jetzt in Aegypten die Bekämpfung der daselbst überaus häufigen ansteckenden Augenkrankheiten organisiert. — Unter Umständen kann, besonders renitenten und unzuverlässigen Personen gegenüber, die sich in einem stark infektiösen Krankheitsstadium befinden, auch Zwangsbehandlung angezeigt sein (vgl. unten die Maßnahmen in Ungarn); anderwärts, z. B. auf dem Eichsfeld hat man jedoch mit diesem System schlechte Erfahrungen gemacht (BRANDENBURG[12]) und fand es zweckmäßiger, mit den oben angegebenen Maßnahmen auszukommen, sowie der Bevölkerung die ärztliche Behandlung so viel als möglich zu erleichtern.

Nur für die Schule ist die Notwendigkeit zwangsweiser Behandlung (abgesehen natürlich von operativen Eingriffen) allgemein anerkannt. Betreffs dieser sowie aller übrigen Maßnahmen zum Schutze der Schule ist für Preußen der oben erwähnte Ministerial-Erlass[13] maßgebend. Schwer erkrankte Kinder (d. h. solche mit eiteriger Absonderung) sind vom Schulbesuch auszuschließen; leicht erkrankte (mit wässerigem Sekret) sind auf besondere Bänke zu setzen. Bei sehr großer Verbreitung der Infektion hat sich auch die Einrichtung besonderer »Trachomklassen« bewährt (vgl. bei PICK[8]). Lehrer oder sonstige in der Schule beschäftigte Personen dürfen bei Trachomerkrankung ihren Dienst nur fortsetzen, wenn bezw. solange sie von eitriger Absonderung frei sind. Alle Fälle unter den Schulkindern, sowie in den Familien der Lehrer sind anzeigepflichtig. In Schulen, Pensionaten u. s. w., in denen ansteckende Augenkrankheiten vorkommen, sind die Fußböden, Thürklinken, Bänke und Geräte täglich mit lauer Karbolseifenlösung abzuwaschen. Aus Internaten dürfen Zöglinge bei Bestehen einer Trachomepidemie nur mit ärztlicher Zustimmung und Bescheinigung in ihre Heimat entlassen werden. — Letztere Maßregel findet sinngemäße Anwendung auch beim Militär, bei der Entlassung der Mannschaften.

In Asylen, Massenquartieren, Gefängnissen u. s. w. ist darauf zu halten, dass jeder einzelne Mann seine eigene Lagerstätte und sein eigenes Handtuch, wenn möglich auch sein eigenes Waschgeschirr habe — oder wo letzteres nicht ausführbar, dass die Leute sich in fließendem, ständig erneuertem Wasser waschen (BRANDENBURG[12]).

Oeffentliche Badeanstalten sind in Trachomgegenden unter ständiger amtsärztlicher Aufsicht zu halten, wobei insbesondere darauf zu halten ist, dass jeder Badende seine eigene Wäsche erhalte und dass dieselbe nachher stets gründlich mit heißem Wasser und Seife gereinigt werde. Ferner ist in geschlossenen Schwimmbädern auf häufigen Wechsel des Wassers und im allgemeinen auf größte Sauberkeit zu halten. Falls begründeter Verdacht besteht, dass Trachom durch die Badeanstalt verbreitet wurde, so ist dieselbe zeitweilig zu schließen und gründlich zu desinfizieren. — Endlich sind folgende zwei Punkte Vorbedingungen zum Gelingen der gegen das Trachom aufgebotenen Maßnahmen; erstens das Vorhandensein tüchtiger speziell für die Erkennung und Bekämpfung dieser Krankheit ausgebildeter Aerzte; zu diesem Zwecke finden z. B. in Königsberg (KUHNT[3], ISRAEL[18]), sowie auch in

Ungarn (FEUER[1]) Spezialkurse statt; zweitens die Belehrung der Bevölkerung mit allen Mitteln (Lehrer, Geistliche, Presse, gemeinnützige Vereine u. s. w.) über die Gefahren der Ansteckung und ihre Verhütung, sowie über die zu diesem Zweck behördlicherseits dem Volke unentgeltlich gebotenen Mittel, endlich insbesondere über die Notwendigkeit der Reinlichkeit an Körper (Hände und Nägel!) und Haushalt; vgl. z. B. den Text einer in Oesterreich erlassenen amtlichen Belehrung[19].

In musterhafter Weise ist die Bekämpfung des Trachoms in Ungarn organisiert (FEUER[4]); die Grundzüge dieser wohl bisher einzig dastehenden Organisation sind die folgenden: Die Maßnahmen sind teils allgemeine, für das ganze Land giltige, teils spezielle für die verseuchten Distrikte. Von den ersteren sind insbesondere die überaus umfassenden Vorkehrungen behufs Ermittlung und Statistik des Trachoms zu nennen; alle Schulkinder werden mehrmals jährlich untersucht; ferner werden alle Personen untersucht, die mit den Behörden aus irgend einem Grunde etwas zu thun haben (Gestellungspflichtige, heimkehrende Soldaten, Verhaftete, Leute, die sich an die Behörde zwecks Legitimation oder Arbeitsbuch wenden u. s. w.); falls die Untersuchung Trachom ergiebt, so wird dieser Befund an auffallender Stelle in die Legitimationspapiere eingetragen. Die Behandlung ist, wenn irgend möglich, ambulant; gegen Widerspenstige ist zwangsweise Ueberführung ins Hospital, sowie Geld- und Freiheitsstrafe zulässig. Stark infektiöse Personen werden in ihrer Freizügigkeit beschränkt und dürfen ihre Gemeinde nicht verlassen, eine mit Rücksicht auf die häufige Verschleppung der Ansteckung durch vagierende Individuen sehr gerechtfertigte Maßregel!

Von den speziellen Maßnahmen für verseuchte Distrikte sei insbesondere erwähnt, dass bei Verdacht auf Bestehen eines Trachomherdes in einer Gemeinde und bei Bestätigung dieses Verdachts durch »orientierende Augenuntersuchung« einer Anzahl Ortseingesessener zwangsweise (und jährlich zu wiederholende) Untersuchung aller Einwohner stattfindet. Außerdem existieren Trachomspitäler, Fortbildungskurse für Aerzte, Maßnahmen für Schulen und Militär, Belehrung des Publikums u. s. w. (vergl. oben). Die Kosten werden größtenteils vom Staat, zum kleineren Teile von der Gemeinde getragen. Der ganze Trachomdienst untersteht einem Fachmann im Ministerium des Inneren.

Litteratur.

1 P. SCHULZ, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 39; 1900, Nr. 1. — 2 FEHR, ebd., 1900. Nr. 1. — 3 KUHNT, Klin. Jahrb., 1897, Bd. 6, Nr. 4. — 4 FEUER, Die Verbreitung des Trachoms in Ungarn u. s. w. Stuttgart (Enke) 1897. Ref. Hyg. Rundsch., 1897. S. 1004. — 5 HIRSCHBERG, Berl. klin. Woch, 1897, Nr. 10/11. — 6 DOBCZYNSKI, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 10. — 7 GUTKNECHT, Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, III. Folge, 1900, Bd. 20, S. 338. — 8 PICK, ref. Hyg. Rundsch., 1902, S. 397. — 9 M. KIRCHNER, Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 9/10. — 10 PRÖBSTING, Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., 1896, Bd. 15, Nr. 1. — 11 NEUBURGER, Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, III. Folge, 1897, Bd. 13, Nr. 1. — 12 BRANDENBURG, Hyg. Rundsch., 1897, S. 358f. — 13 Veröff. d. Kais. Ges.-Amt., 1898, S. 696. — 14 Ebd,, 1893. — 15 Ebd., 1900, S. 1015. — 16 HOPPE, Wien. med. Woch., 1898, Nr. 46. — 17 OSBORNE, L'Egypte médicale (Alexandrie, Penasson), 1902. — Ders., Vortr. in der ophthalmolog. Sektion des I. ägypt. med. Kongresses, Cairo 1902. — 18 ISRAËL, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1897, Nr. 8. — 19 Ref. Veröff. d. Kais. Ges.-Amt., 1901, Nr. 16. — 20 SCHMIDT, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1898, Nr. 22.

XXV. Cholera infantum.
(Milch-Sterilisation.)

Infektionsquellen: Unter dem klinischen Sammelnamen »Cholera infantum« werden eine Anzahl von akuten Magen- Darm- Erkrankungen des Säuglings zusammengefasst, die in ätiologischer Hinsicht durchaus nicht einheitlicher Natur sind. Selten ist die Krankheit direkt kontagiös; doch wurden vereinzelte kleine Spitalepidemieen dieser Art beobachtet (ESCHERICH[4]). Abgesehen von solchen vereinzelten Ausnahmen handelt es sich bei der Cholera infantum stets um eine ektogene, nicht kontagiöse Infektionskrankheit, wobei das Virus zuweilen mit mangelhaft filtriertem Flusswasser (REINCKE[1], MEINERT[2]), in der überwiegenden Anzahl der Fälle aber mit der Kuhmilch aufgenommen wird. Der überragende Einfluss dieser letzteren Infektionsquelle erhellt am besten aus der Berliner Statistik vom Jahre 1885 (BOECKH[3]), wonach die relative Sterblichkeit an Verdauungskrankheiten bei Brustkindern nur 1,3%, bei mit Kuhmilch ernährten Kindern jedoch 18,7% betrug. Das hiernach in der Kuhmilch zu supponierende Virus kann jedoch nur dann seine krankheitsmachende Wirkung entfalten, wenn die Milch bei hoher Wohnungstemperatur aufbewahrt wurde; daher kommt die Cholera infantum fast ausschließlich in der heißen Jahreszeit und auch da vorwiegend nur in den überfüllten engen Wohnungen der städtischen Mietskasernen vor, während Kinder in ländlichen Wohnungen, in denen auch im Hochsommer nie eine solche Wärmespeicherung stattfindet, meist verschont bleiben. Eine zureichende Erklärung dieses merkwürdigen epidemiologischen Zusammenhanges zwischen Cholera infantum einerseits, Kuhmilchernährung und hoher Wohnungstemperatur andererseits, gelang erst durch die grundlegenden Forschungen FLÜGGES[5]), womit zugleich die Prophylaxe der Cholera infantum und die ganze Frage der Milchsterilisierung zum ersten Male auf eine rationelle Basis gestellt wurde. Das genannte krankheitserregende Agens musste offenbar (bei der mangelnden Kontagiosität der Erkrankung und der Erfolglosigkeit aller Bemühungen, aus dem Darminhalt befallener Kinder spezifische Erreger zu züchten) ein in der Kuhmilch weit verbreiteter Saprophyt sein, der nach rapider Wucherung bei erhöhter Temperatur in der Milch Toxine erzeugt und durch massenhafte Einführung der letzteren die Erscheinungen der Cholera infantum auslöst. FLÜGGE konnte nun nachweisen, dass die bisher wenig beachtete, dem gewöhnlichen Heubacillus nahestehende Gruppe der peptonisierenden Bakterien der Kuhmilch in ihrem gesamsen biologischen Verhalten genau dem entsprach, was der vorauszusetzende Erreger der Cholera infantum nach den vorliegenden epidemiologischen Thatsachen sein musste. Vereinzelte Exemplare dieser peptonisierenden Bakterien finden sich fast in jeder Milchprobe; sie gelangen in die Milch wahrscheinlich mit dem Kuhkot beim Melken, und besonders leicht wird das bei der durch Grünfütterung im Sommer herbeigeführten flüssigeren Beschaffenheit desselben der Fall sein. Unterhalb 22° ist ihre Vermehrung in der Milch sehr beschränkt oder fast ganz aufgehoben; mit zunehmender Temperatur aber steigt ihre Vermehrung in ganz rapider Weise, wobei sie die Milch in charakteristischer Weise, unter allmählicher Peptonisierung des Kaseïns, zersetzen; die Anfänge dieser Zersetzung sind jedoch (oft noch nach 24 Std.), insbesondere wenn die Milch leicht geschüttelt wurde, kaum oder gar nicht bemerkbar, so dass eine solche scheinbar unverdächtige Milch dem

Kinde ohne Bedenken gereicht wird, obgleich in derselben in Wirklichkeit schon eine außerordentlich starke Bakterienvermehrung und Toxinbildung stattgefunden hat. Unter den peptonisierenden Bakterien der Kuhmilch finden sich nämlich einige, zum Teil recht verbreitete Toxinbildner; durch Verfütterung der so zersetzten Milch an junge Hunde ließ sich bei diesen eine schwere Enteritis mit tödlichem Ausgang hervorrufen. Der Giftstoff ist nicht ein Stoffwechselprodukt derselben, sondern an die Bakterienleiber selbst gebunden (Lübbert[6]); durch einfaches kurzes Aufkochen wird der Giftstoff zerstört. Dagegen bleiben die überaus widerstandsfähigen Sporen, welche von sämtlichen Arten der peptonisierenden Bakterien gebildet werden, auch nach längerem Kochen (jedenfalls ausnahmslos nach der für die Milchsterilisation nach Soxhlet vorgeschriebenen Kochdauer von $^3/_4$ Std. und auch nach dem Doppelten dieser Zeit) lebend; ihre Abtötung gelingt nur durch mehrstündiges Kochen (wie es für die Zwecke der Milchsterilisierung wegen der dabei unvermeidlich eintretenden tiefgreifenden chemischen Veränderungen der Milch von vornherein ausgeschlossen ist) oder durch kurzdauernde Erhitzung auf 120° unter Druck.

Für die Entstehung der Cholera infantum ist endlich noch bemerkenswert, dass dieselbe vorwiegend nur Kinder betrifft, die schon vorher gewisse chronische Verdauungsstörungen aufwiesen; dies erklärt sich wohl in der Weise, dass unter solchen abnormen Verhältnissen die eingeführten Toxinbildner noch im Intestinaltractus zu wuchern vermögen, während unter normalen Verhältnissen eine solche Vermehrung im Körper vollständig ausgeschlossen ist. Jedenfalls bieten die vereinzelten Sporen, die in einer richtig behandelten Kuhmilch noch vorhanden sind, keine Gefahr für den kindlichen Organismus; die Bedingungen zur Erkrankung sind erst dann gegeben, wenn durch Aufbewahrung der Milch bei hoher Temperatur eine gewisse Vermehrung der Keime stattgefunden hat, wobei die zur Auslösung der Erkrankung erforderliche Giftmenge wahrscheinlich je nach der individuellen Disposition des Säuglings verschieden sein wird, und insbesondere bei schon bestehender Verdauungsstörung schon geringere Mengen wirksam sein können.

Für die Prophylaxe der Cholera infantum kommt daher in erster Linie eine richtige Behandlung der zur Ernährung des Säuglings dienenden Kuhmilch in Betracht. Selbstverständlich wird man, wo das irgend ausführbar ist, die Ernährung des Kindes durch die Mutter oder eine Amme bevorzugen, und die Kuhmilch in jedem Falle, selbst bei noch so sorgfältiger Zubereitung, als ein minderwertiges Surrogat der Brustmilch ansehen. Wo künstliche Ernährung unvermeidlich ist, da bleibt freilich für die allgemeine Praxis die Kuhmilch noch immer das Beste. — Am rationellsten wäre es nun natürlich, wenn man vollständig sterilisierte Milch zur Verfügung hätte; doch gelingt die Herstellung derselben nur bei Anwendung sehr hoher Temperaturen (120°) und unter Druck; daher ist solche Milch, wie sie z. B. von der »Natura-Milch-Fabrik« in Waren (Mecklenburg) hergestellt und in verlöteten Blechdosen (ohne Schüttelraum) in den Handel gebracht wird, für den allgemeinen Gebrauch zu teuer und kommt nur für gewisse Ausnahmsfälle (Reisen, überseeische milcharme Länder) in Betracht.

Dagegen versagt die gewöhnlich in der Industrie bewirkte Sterilisierung durch Erhitzung auf Temperaturen von 100—103° den Sporen der peptonisierenden Bakterien gegenüber durchaus (Flügge[5], Bleisch[7]). Die ver-

schiedenen zu diesem Zwecke erdachten Verfahren sind sämtlich dem ursprünglich von Soxhlet für den Hausgebrauch angegebenen (und für diesen Zweck bei entsprechender Behandlung auch sehr bewährten) Prinzip nachgebildet und leisten nicht mehr als das gewöhnliche über 15 Minuten ausgedehnte Kochen im Hause. Flügge konnte an zahlreichen Produkten, die in den Handel unter der Aufschrift »keimfreie Dauermilch« oder dergl. gebracht wurden, durch Aufbewahrung der uneröffneten Flaschen bei Brutwärme konstatieren, dass die peptonisierenden Bakterien meist nicht abgetötet waren, ja in solcher »partiell-sterilisierter« Milch sogar leichter wucherten als in roher (wegen der fortfallenden Konkurrenz der anderen Keime). Es mag ja in vielen Fällen durch sorgfältige Reinhaltung bei der Gewinnung der Milch (vergl. unten) gelingen, diese widerstandsfähigen Sporen der peptonisierenden Bakterien von vornherein von der Milch fernzuhalten; aber mit Sicherheit lässt sich dieses Resultat nicht erreichen, und es bleiben daher derartige »partiell-sterilisierte« Milchfabrikate, insbesondere im Hinblick auf die lange Aufbewahrungsdauer, zu der sie bestimmt sind, ein unzuverlässiges Fabrikat, das im Konsumenten eine falsche Sicherheit erweckt und daher gelegentlich Schaden stiften kann. Die Bezeichnung »keimfreie Dauermilch« oder dergl. sollte daher nur für solche Fabrikate gestattet sein, die wirklich vollständig sterilisiert sind: missbräuchliche Anwendungen dieses Prädikats sollten nach dem Nahrungsmittelgesetz bestraft werden. Jedenfalls bietet die Anwendung dieser »partiell-sterilisierten« Milch keinerlei Vorteil vor dem Abkochen der Milch im Hause; wo einmal unter besonderen Verhältnissen von solchen Präparaten Gebrauch gemacht wird, sollte entweder ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Milch binnen 24 Stunden nach der Angabe konsumiert wird (z. B. bei Abgabe von partiell-sterilisierter Milch an Arme seitens Wohlthätigkeitsvereinen, Polikliniken u. s. w.) oder man muss unmittelbar vor dem Gebrauch durch kurzes Aufkochen der Milch die darin eventuell gebildeten Toxine zerstören, sowie selbstverständlich alle Flaschen verwerfen, in denen (wenn auch nur spurweise) Peptonisierung bemerkbar ist.

Für die allgemeine Verwendung kommt also absolut keimfreie Milch nicht in Betracht und ist glücklicherweise auch gar nicht nötig, da nicht das Vorhandensein vereinzelter peptonisierender Bakterien, sondern erst eine stattgehabte massenhafte Wucherung derselben gefährlich ist. Die Behandlung der Milch für die große Praxis (wobei insbesondere auf die Verhältnisse bei den Armen Rücksicht zu nehmen ist), hat zwei Aufgaben:

1. Abtötung aller in der Milch etwa enthaltenen Krankheitserreger (vergl. Bd. I, S. 202 ff.) — mit Ausnahme der peptonisierenden Bakterien — durch Erhitzen;
2. zweckmäßige Behandlung der Milch nach dem Abkochen, — um Auswachsen und Toxinbildung seitens der darin zurückgebliebenen peptonisierenden Keime zu verhindern — durch Aufbewahrung bei kühler Temperatur und baldigen Verbrauch.

Am einfachsten lassen sich diese Erfordernisse im eigenen Haushalt erfüllen, wobei man gleichzeitig sich von der Beschaffenheit der Milch beim Ankauf so gut wie unabhängig macht. Die Abtötung aller praktisch in Betracht kommenden Infektionserreger (immer abgesehen von den peptonisierenden Bakterien!) gelingt durch 15 Minuten dauerndes Sieden der Milch, sei es im Soxhletschen Apparat (der den großen Vorteil einer Sterilisation in getrennten An-

teilen bietet, bei dem aber die 45 Minuten dauernde Erhitzung, wie sie ursprünglich vorgeschrieben war, durchaus überflüssig ist) oder in einem geeigneten Kochtopf mit durchlochtem Deckel, der das Ueberschäumen verhindert; solche von FLÜGGE[5] angegebenen Töpfe sind wegen ihres billigen Preises auch armen Familien zugänglich. Auch würde die möglichst weite Verbreitung solcher Kochtöpfe (nebst der dazu gehörigen überaus einfachen Belehrung) weit mehr und vor allem weit dauernderen Nutzen stiften als die (oft ziemlich kritiklos gehandhabte) Gratisverteilung von partiell-sterilisierter Milch. — Nach der Erhitzung ist die Milch möglichst bald (durch Einstellen des Topfes in kaltes Leitungswasser und wenn möglich in den Keller) abzukühlen und binnen 24 Stunden zu verbrauchen, in engen Wohnungen und im heißen Sommer binnen 12 Stunden. Wo wie z. B. an heißesten Sommertagen oder in den Tropen auch mittelst Leitungswasser eine Abkühlung unter 20° nicht möglich ist, da schützt ein einmaliges Aufkochen jeder Milchportion, kurz vor dem Verbrauch, mit Sicherheit gegen event. unterdessen gebildete Toxine. — Diese in jedem Haushalt anwendbare, billige und einfache Methode giebt eine praktisch völlig hinreichende Sicherheit, setzt aber allerdings eine gewisse Einsicht und Sorgfalt voraus. Da beides gerade in den indolenten niederen Bevölkerungsklassen, mit denen wir es in der Regel zu thun haben, leider nicht immer vorauszusetzen ist, so wäre es zweckmäßig, wenn man die Sterilisierung der Kuhmilch in den Wohnungen durch eine geeignete Behandlung der Milch vor dem Verkauf entbehrlich machen könnte. Viel kann schon durch Reinlichkeit bei der Milchgewinnung und Viehhaltung geschehen; wenn eine Regelung dieser (gegenwärtig meist noch sehr primitiven) Verhältnisse durch amtliche Vorschriften vorläufig für eine allgemeine Durchführung noch nicht möglich erscheinen sollte, so muss eine solche doch unbedingt für sogenannte »Kindermilchanstalten«, »Sanitätsmolkereien« oder dgl. gefordert werden, da von Anstalten, die unter diesen Namen auftreten, verlangt werden sollte, dass sie das Vertrauen, welches die genannte Bezeichnung im Publikum erwecken soll, auch wirklich rechtfertigten. Vergleiche die bezüglichen Vorschriften in Berlin[8] und München[9]. In musterhafter Weise ist die amtliche Ueberwachung des gesamten Milchverkehrs in Kopenhagen organisiert (FRIIS[21]). Der Milchschmutz (als Hauptträger der peptonisierenden Keime) ist möglichst vollständig zu entfernen, am besten mittelst Zentrifuge (DUNBAR & KISTER[10]), oder durch Kiesfilter, im Kleinbetrieb durch Seihtücher. Außerdem sollte allgemein das Pasteurisierverfahren für Rohmilch eingeführt werden; hierbei wird die Milch in geeigneten Apparaten kurze Zeit auf 65—85° erwärmt und nacher rasch abgekühlt, so dass der Rohgeschmack kaum beeinträchtigt wird; im Reg.-Bez. Aachen[19] ist die Pasteurisierung von Milch und Rahm obligatorisch; ein indirekter Zwang hierzu könnte sehr leicht durch Festsetzung eines Maximums für den Bakteriengehalt der Marktmilch (z. B. 100000 pro ccm) geschaffen werden (FLÜGGE[5b]), wozu neuerdings in Neu-York Ansätze gemacht werden (PARK[11]). Sehr viel kommt aber auf die richtige Ausführung des Verfahrens an; in den älteren leider auch jetzt noch vielfach angewendeten Apparaten mit »kontinuierlichem Betrieb« erfolgte die Erwärmung zu langsam und wirkte vor allem das Maximum der erreichten Temperatur zu kurze Zeit ein, und wurden daher auch vegetative Formen nicht mit Sicherheit abgetötet; dagegen garantieren die neueren Apparate (BITTER[12]) mit »gezwungener Führung« eine

zeitlich bestimmte Einwirkungsdauer der gewünschten Temperatur am besten 2 Minuten bei 85°), wobei der Gesamtbakteriengehalt bis auf 0,1 % herabgedrückt wird (LEHMANN[16]), sämtliche praktisch in Betracht kommenden Krankheitserreger mit Sicherheit abgetötet werden, auch Tuberkelbazillen (SMITH[13], HESSE[14], LEVY & BRUS[15]), (welche letztere schon bei 60° binnen 20 Minuten absterben, falls nur durch Versenkung des ganzen Pasteurisiergefäßes ins Wasserbad und durch Umrühren einer oberflächlichen Hautbildung und Abkühlung vorgebeugt wird). In neuester Zeit scheint es übrigens, unter gewissen Kautelen, mittelst der sogenannten »Hochdruck-Pasteurisier-Apparate« zu gelingen, auch bei kontinuierlichem Betrieb sichere Resultate zu erzielen (PETRI & MAASSEN[17], TJADEN, KOSKE & HERTEL[18]). Wie gefährliche Folgen der Gebrauch ungenügender Apparate beim Pasteurisieren haben kann, zeigt am besten das von HÜNERMANN[20] citierte Beispiel einer Typhusepidemie, die auf diesen Ursprung zurückzuführen war. — Nach erfolgter Pasteurisierung ist die Milch so schnell und so tief als möglich abzukühlen; in musterhafter Weise erfolgt dies in Kopenhagen nach einem von dem Ingenieur CASSE erfundenen Verfahren, wobei die Milch bis auf nahezu 0° abgekühlt und für den Transport noch überdies mit gefrorener Milch versetzt wird; vgl. bei HELM[22] und NIEDNER[23]. Durch diese energische Abkühlung wird die Wucherung der peptonisierenden Keime sehr lange hinausgeschoben und bleibt die Milch lange haltbar. — Alle Gerätschaften, die beim Pasteurisieren und Kühlen verwendet werden, müssen peinlich sauber gehalten und von Zeit zu Zeit mit heißer Sodalösung oder dgl. desinfiziert werden, da etwa ansetzende Milchreste ungeheure Massen von Keimen enthalten können.

Neuerdings sind übrigens mehrfach auch praktische Apparate zur Pasteurisierung der Milch im eigenen Haushalt angegeben worden (OPPENHEIMER[24], HIPPIUS[25], FREEMAN[26]). Hierher gehört auch der Milchthermophor, d. h. ein Metalleimer mit doppelter Wandung, deren Mantelraum mit einer stark wärmebindenden Substanz (unterschwefligsaures plus essigsaures Natron) gefüllt ist, und in dessen Innerem daher eine hohe Temperatur stundenlang nahezu unverändert festgehalten wird. Der Apparat bewirkt binnen 4 Stunden die Abtötung sämtlicher vegetativen Formen (DUNBAR & DREYER[28], KOBRAK[27]) — nach letzterem Autor selbst der Tuberkelbazillen — und bietet außerdem die große Annehmlichkeit, die Milch dauernd warm zu erhalten, ohne dass bei der weit über Brutwärme liegenden Temperatur Keimvermehrung erfolge (wenigstens nicht binnen 10 Stunden). Ob letzteres aber auch für die (besonders gefährlichen) peptonisierenden Bakterien gilt, unter denen sich thermophile (oder wenigstens »thermotolerante«) Arten finden (FLÜGGE), muss nach den Versuchen VERNEYS[29] zweifelhaft bleiben, da hier schon nach 8 Stunden reichliche Wucherung beobachtet werden konnte; jedenfalls scheinen die verschiedenen im Handel vorkommenden Thermophore nicht gleichwertig zu sein (HAGEMANN[30]).

Viel könnte für die Prophylaxe der Cholera infantum durch geeignete Belehrung der Mutter geschehen (durch Hebammen, Armenärzte, durch Drucksachen bei Anmeldung auf dem Standesamt u. s. w.). Insbesondere wäre auf die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen rationellen Behandlung beginnender selbst leichtester Verdauungsstörungen des Kindes hinzuweisen. — Die amtliche Fürsorge kann mit einer scharfen Beaufsichtigung des Haltekinderwesens und der Pflege der unehe-

lichen Kinder (die erfahrungsgemäß besonders leicht dahingerafft werden) viel erreichen. — Endlich würde eine gründliche Besserung der Wohnungsverhältnisse der ärmeren Bevölkerung auch gegen die Cholera infantum das wichtigste Hilfsmittel sein; leider liegen hier die Schwierigkeiten auf sozialem Gebiete und ist eine Aenderung wohl erst nach Jahrzehnten zu erhoffen.

Litteratur.

[1] Reincke, Ber. d. Medicinal-Inspektors üb. d. med. Statistik d. Hamburger Staates, 1892—1894. — [2] Meinert, Jahresber. d. Gesellsch. f. Natur- u. Heilk., Dresden 1895/96, S. 162. — [3] Boeckh, Ber. d. internat. Hyg. Congresses zu Wien, 1887. — [4] Escherich, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 52, 1. — [5a] Flügge, Zeitschr. f. Hyg., 1895, Bd. 17. — [5b] Ders., »Grundriss d. Hyg.«, 5. Aufl., 1902, S. 623 ff., Leipzig, Veit. — [6] Lübbert, Zeitschr. f. Hyg., 1896, Bd. 22, 1. — [7] Bleisch, ebd., 1893, Bd. 13. — [8] Veröff. d. Kais. Ges.-Amt, 1898, Nr. 46. — [9] Ders., ebd., 1900, Nr. 38. — [10] Dunbar & Kister, ref. Hyg. Rundsch., 1900, 398. — [11] Park, Journ. of hygien., 1901, vol. 1, 391. — [12] Bitter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 268. — [13] Smith, Journ. exper. med., 1899, Nr. 2. — [14] Hesse, Zeitschr. f. Hyg., 1902, Bd. 42, Nr. 1. — [15] Levy & Bruns, Hyg. Rundsch., 1901, Nr. 14. — [16] Lehmann, Arch. f. Hyg., Bd. 34, 261. — [17] Peter & Maassen, Arb. Kais. Ges.-Amt, 1898, Bd. 14, Nr. 1. — [18] Tjaden, Koske & Hertel, ebd., 1901, Bd. 18, 219. — [19] Veröff. d. Kais. Ges.-Amt, 1901, 1080. — [20] Hünermann, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 6. — [21] Friis, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 8, Nr. 1. Ref. Hyg. Rundschau, 1898, 695. — [22] Helm, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., 1900, Bd. 22, Nr. 3. — [23] Niedner, Berl. klin. Woch., 1900, S. 365. — [24] Oppenheimer, Münch. med. Woch., 1899, S. 1462. — [25] Hippius, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 29/30. — [26] Freeman, ref. Hyg. Rundsch., 1899, 736. — [27] Kobrak, Zeitschr. f. Hyg., 1900, Bd. 34, 518. — [28] Dunbar & Dreyer, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 26. — [29] Verney, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 7, Nr. 17/18. — [30] Hagemann, ebd.

XXVI. Wundinfektionskrankheiten.

Unter diesem Namen werden eine Anzahl ätiologisch verschiedener Infektionen zusammengefasst, die das Gemeinsame haben, dass die Eintrittspforte, durch welche die Ansteckung erfolgt, stets in einer Kontinuitätstrennung (Wunde) der Haut oder Schleimhäute zu suchen ist. Hierher gehören in erster Linie die durch die eitererregenden Staphylo- und Streptokokken, seltener durch den Bac. pyocyaneus (vergl. bei Wassermann[1] das Beispiel einer epidemischen septischen Nabelaffektion) bedingten Infektionen, seien sie lokaler Natur (Akne, Furunkel, Karbunkel, Phlegmone, Erysipel), oder über den ganzen Organismus verallgemeinert (Pyämie, Septikämie). Besondere Besprechung verdienen hierbei die Puerperalinfektionen, weil bei diesen sowohl die Infektionsbedingungen als auch die prophylaktischen Maßregeln in einer ganz bestimmten Richtung liegen und daher vieles Eigenartige bieten. Anhangsweise gedenken wir dann noch der durch pathogene Anaërobe (Tetanus, malignes Oedem, Gasphlegmone) bedingten Infektionen. Endlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass auch eine Anzahl der in den vorangegangenen Kapiteln abgehandelten Infektionskrankheiten mehr oder minder häufig als Wundinfektionen auftreten können; ihre Besprechung an gesonderter Stelle rechtfertigt sich dadurch, dass es sich entweder um spezifische Tierseuchen handelt, die nur gelegentlich auf den Menschen übergehen (Milzbrand, Rotz), — oder dass die betreffende Krankheit nur verhältnismäßig selten als Wundinfektion auftritt (Wundscharlach, Wunddiphtherie) und jedenfalls in dieser Form nicht als Seuche in Betracht kommt; in dieser Beziehung sei auch nochmals auf

die Pest hingewiesen, die zwar in ihrer Form als einfache Drüsenpest eine ganz typische Wundinfektionskrankheit darstellt, aber praktisch so gut wie gar nicht infektiös ist, während die epidemische Verbreitung von Mensch zu Mensch auf einem ganz anderen Wege (Lungenpest) erfolgt.

Die Auffassung der Infektionsquellen und -wege bei den durch Eitererreger verursachten »Wundinfektionskrankheiten sensu strictiori«, und damit natürlich auch die Auffassung der Aufgaben für die Prophylaxe, hat im Laufe der letzten Jahrzehnte erhebliche Wandlungen erfahren. Ursprünglich war man geneigt, dieselben als spezifisch ektogenen Ursprungs aufzufassen; der Infektionsstoff sei geradezu ubiquitär, insbesondere in der Luft, verbreitet, und demgegenüber komme der erkrankte Mensch als Infektionsquelle wenig oder gar nicht in Betracht. Man brachte so die Wundinfektionskrankheiten in Parallele zu Gärung und Fäulnis (deren Erreger ja thatsächlich ubiquitär in der Luft verbreitet sind!); diese Anlehnung ist ja noch jetzt aus der Nomenklatur zu erkennen (Sepsis, Antisepsis — *σηψις* = Fäulnis), und gewisse falsche Vorstellungen haben sich aus diesem Ideenkreise bis in unsere Tage mit einer merkwürdigen Zähigkeit erhalten (Leichengift!!). Dementsprechend sah die LISTERsche Antisepsis in ihrer ursprünglichen Form umfangreiche Vorkehrungen gegen solche von der Luft des Operationsraumes her drohenden Gefahren vor (Karbolspray!). Indessen existierten doch schon damals gewisse Thatsachen, die sich mit einer einseitigen ektogenen Auffassung der Wundinfektionskrankheiten nicht vereinigen ließen; so einerseits die anerkannt günstigen Resultate der »offenen Wundbehandlung«, andererseits die schon seit 1840 von SEMMELWEIS erkannte Bedeutung der direkten Ansteckung seitens des erkrankten Menschen beim Puerperalfieber. Nun gar, nachdem systematische bakteriologische Luftuntersuchungen ergeben hatten, dass sich die Eitererreger fast nie in der freien Luft, und auch in der Luft geschlossener Räume vorzugsweise nur da fanden, wo Gelegenheit zur Ausstreuung spezifisch infektiösen Materials seitens des Erkrankten gegeben war (Kranken- und Operationszimmer), da trat die Bedeutung des Erkrankten und seiner Ausscheidungsprodukte, auch für die Verbreitung der Wundinfektionskrankheiten mehr und mehr in den Vordergrund. Jedenfalls steht fest, dass eine wirkliche (mit Keimvermehrung einhergehende) Produktion infektiösen Materials bei den Eitererregern nur innerhalb des Erkrankten und seiner unmittelbaren Ausscheidungsprodukte stattfindet; in der Außenwelt wird wohl fast niemals eine praktisch in Betracht kommende Vermehrung der Eitererreger stattfinden, doch können sich dieselben, dank ihrer sehr bedeutenden Tenazität, sehr lange Zeit lebend erhalten. Demgemäß darf man die ektogenen Infektionschancen auch nicht unterschätzen; denn bei der Leichtfertigkeit, mit der in der Regel im gewöhnlichen Leben mit kleinen Eiterungen umgegangen wird, ist mit der Möglichkeit einer weitgehenden Verstreuung des infektiösen Materials in der unmittelbaren Umgebung des Menschen, insbesondere an Gebrauchsgegenständen, stets zu rechnen. — Neben diesen beiden Infektionsquellen (seitens des Erkrankten und seitens der Außenwelt) hat die Erfahrung der letzten Jahre noch die seitens latenter Infektion drohenden Gefahren zu berücksichtigen gelehrt: sei es von anderen Personen aus, wobei insbesondere die Verstreuung infektiöser (aus der Mundhöhle stammender) Tröpfchen (FLÜGGE[2]) beim Sprechen seitens des Operateurs und der Assistenten zu fürchten ist, — sei es von seiten des eigenen Organismus aus, in dessen Haut und Schleimhäuten (Rachen, Vagina) ja erfahrungsgemäß häufig Staphylo-

und Streptokokken schmarotzen. Immerhin scheint es, als ob diese letztere Gefahr der Autoinfektion (vergl. insbesondere weiter unten bei Puerperalfieber) zuweilen recht übertrieben wird; insbesondere steht es noch gar nicht fest, ob die in den normalen Körperbedeckungen als Epiphyten gefundenen Kokken wirklich mit den spezifischen Eitererregern identisch oder vielleicht nur sehr ähnlich, aber doch artverschieden sind; selbst Tierversuche sind hier nicht beweisend; dagegen scheint in neuester Zeit die Anwendung der spezifischen Agglutinationsreaktion berufen zu sein, auch hier Klarheit zu schaffen. —

Die Maßnahmen gegen den Erkrankten müssen in sinngemäßer Anwendung der Isolierung und Unschädlichmachung der infektiösen Ausscheidungen bestehen. Unbedingt sollte jeder Fall von Sepsis, Pyämie, Puerperalfieber, Karbunkel und Erysipel (Gerhardt[3]) isoliert werden; desgleichen sollten polizeiliche Meldung und Wohnungsdesinfektion für diese Erkrankungen obligatorisch sein. Noch wichtiger, und bei allen (selbst leichten lokalen) Wundinfektionen anzustreben ist die Unschädlichmachung der infektiösen Ausscheidungen. Die erkrankte Stelle ist mit einem antiseptischen Occlusivverband zu bedecken; beim Abnehmen und Wechseln der Verbände ist Verstäubung sorgfältigst zu vermeiden (Hägler[4], Heile[5]); infizierte Verbandstoffe sind nicht, wie so oft geschieht, in den Kehrichtbehälter zu werfen, sondern alsbald zu verbrennen. In Krankenhäusern werden am besten septische und aseptische Operationen in gänzlich getrennten Räumen vorgenommen. Je zielbewusster diese direkt gegen den Erkrankten gerichteten Maßnahmen ausgeführt werden, desto weniger wird man später in dem betreffenden Milieu (z. B. Krankenhaus) ektogene Infektion zu fürchten haben.

Zur Verhütung ektogener Infektion kommt in erster Linie die persönliche Prophylaxe in Betracht. Das Publikum sollte über die Gefahr kleinster Verletzungen (Kratzeffekte seitens der ungereinigten Fingernägel, Verletzungen beim Hühneraugenschneiden, Rasieren u. s. w., Nadelstiche!), sowie über die Notwendigkeit antiseptischer Behandlung (Ausblutenlassen, Auswaschen mit Karbolsäure oder Kresolseifenlösung, Einpudern mit Jodoform und Anlegung eines kleinen antiseptischen Occlusivverbands) eindringlich belehrt werden; vor allem ist schleunigst ärztliche Hilfe anzurufen, wenn direkter Verdacht besteht, dass Infektion stattgefunden hat oder wenn sich schon gar die ersten Symptome einer solchen zeigen.

Ueber den Keimgehalt accidenteller Wunden vergl. Bd. I, S. 147 f.; über die Bedingungen des Eindringens pathogener Keime von der Wunde aus in die Blut- und Lymphbahn vergl. ebenda, S. 133 f. Nur muss man sich wohl hüten, aus den bekannten Schimmelbuschschen[6a] Versuchen — nach welchen selbst eine sofort vorgenommene energische lokale Desinfektion bei experimenteller Milzbrand- und Streptokokkeninfektion sich als erfolglos erwies — für die Praxis allzu ungünstige Schlüsse zu ziehen; denn in den genannten Versuchen handelte es sich eben um ganz außerordentlich virulente Erreger, von denen schon einige wenige Exemplare, in die Blutbahn eingedrungen, ausreichen um Allgemeininfektion auszulösen. In der gewöhnlichen chirurgischen Praxis hingegen hat man es glücklicherweise meist nicht mit so exquisit septischen Erregern zu thun, und eine rechtzeitig durchgeführte Wunddesinfektion wird daher in den meisten Fällen imstande sein, das Gros der in der Wunde befindlichen Infektionserreger unschädlich zu machen. In der That konnte Giovannini[7] an mit dem Virus eines Ulcus molle infizierten

Hautwunden nachweisen, dass das Zustandekommen der Erkrankung noch durch eine 8 Stunden post infectionem vorgenommene energische Auswaschung mit 1promill. Sublimatlösung mit Sicherheit verhindert wurde; in demselben Sinne sprechen die günstigen Resultate MESSNERS[8] mit antiseptischer Behandlung eiternder Wunden am Tier, und vor allem die alltägliche chirurgische Erfahrung. — Auch die Berücksichtigung der physikalischen Verhältnisse in der Wunde (FRIEDRICH[9], PREOBRAJENSKI[10], v. EICKEN[11]) ergiebt die Möglichkeit einer wirksamen Verhütung der Resorption von Infektionserregern durch Begünstigung des »aussteigenden osmotischen Stromes« vermittelst poröser Verbände, Drainage u. s. w.; die Wirksamkeit der früheren »offenen Wundbehandlung« sowie die günstigen Erfolge, die in neuester Zeit mit der Anwendung der eminent austrocknenden Bolus alba erzielt wurden (STUMPF-WARNECK[12], LANGEMAK[13], MEGELE[14], HORN[15], HONSELL[16]) erklärten sich in diesem Sinne. — Dass bei Schusswunden, wegen der weiten Versprengung mithineingerissener Partikeln in die Umgebung des Schusskanals, eine primäre Wunddesinfektion vollkommen aussichtslos ist, wurde schon Bd. I, S. 134 erwähnt. — Selbst innerhalb des Gewebes ist bei lokalen Prozessen (Phlegmonen) eine künstliche Schädigung der Infektionserreger durch möglichst umfangreiche Applikation von (60 bis 95proz.) Alkoholverbänden zu erreichen; die sehr auffallenden klinischen Erfolge (SALZWEDEL[17], GRÄSER[18]) erklären sich nicht durch eine direkte antibakterielle Wirkung des Alkohols, sondern indirekt durch Erzeugung starker arterieller Hyperämie (BUCHNER, FUCHS & MEGELE[19]).

Von größter Bedeutung für den Arzt ist die Verhütung der Wundinfektion bei chirurgischen Operationen. Grundsatz hierbei ist, dass sowohl das Operationsfeld selbst, als alles was damit in Berührung kommt (incl. der Hände des Operateurs) keimfrei sein muss. Ueber chirurgische Desinfektionspraxis und Händedesinfektion vergl. weiter unten im Abschnitt »Desinfektion«, sowie betr. Einzelheiten in den chirurgischen Lehrbüchern. Die Prinzipien der chirurgischen Wundbehandlung haben seit der grundlegenden Entdeckung der Antisepsis durch LISTER manche Wandlungen erfahren; insbesondere ist man in Erkenntnis der Thatsache, dass das Innere des normalen Körpers (Gewebe, seröse Höhlen) vollständig keimfrei ist, von der Anwendung desinfizierender Flüssigkeiten auf die Gewebe während der Operation abgegangen und verwendet statt derselben (sowohl für Spülungen des Operationsgebietes und der Hände des Operateurs, als auch zur Aufbewahrung der Instrumente und des Nahtmaterials) sterile physiologische Kochsalzlösung; man that den Schritt von der Antisepsis zur Asepsis (vergl. insbesondere bei SCHIMMELBUSCH[6b]). Die Asepsis ist zwar im Prinzip die idealere Methode; doch setzt sie einerseits eine souveräne Beherrschung der chirurgischen Desinfektionstechnik voraus, und andererseits sind die Fehlerquellen (vergl. insbesondere später bei Händedesinfektion) so zahlreich, dass die Asepsis nur einer beschränkten Anwendung seitens spezialistisch geschulter Operateure fähig ist (v. MIKULICZ[20], v. LESSER[21]); bei ungenügenden äußeren Verhältnissen, insbesondere in der Landpraxis und vollends im Felde ist die Asepsis nicht am Platze und giebt die Antisepsis weit sicherere Resultate.

Was die Verhütung der Luftinfektion bei chirurgischen Operationen anbetrifft, so ist vor allem jede Staubentwicklung im Operationsraum peinlichst zu vermeiden; daher sind (bei aseptischen Operationen wenigstens) nur wenige Zuschauer zuzulassen. Behufs Niederschlagung der

Luftkeime vor der Operation empfiehlt SCHÄFFER[22] Anwendung des Dampfstrahles oder besser noch eines künstlichen Regens. Viel gefährlicher als die gewöhnlichen Luftkeime sind die beim Sprechen, Husten, Niesen u. s. w. aus der Mund- und Nasenhöhle des Operateurs und der Zuschauer in Form feuchter Tröpfchen verspritzten Keime (FLÜGGE[2], v. MIKULICZ[20]); abgesehen von der beherzigenswerten Warnung HIRSCHBERGS[23], alles unnütze Sprechen beim Operieren zu vermeiden, ist das Tragen von Operationsmasken (Gazebinden an Brillenbügeln befestigt, vor Nase und Mund zu tragen) empfehlenswert (HÜBNER[24]). In ähnlicher Weise lässt sich einer möglichen Infektion durch herabfallende Haupt- und Barthaare des Operateurs durch Tragen steriler Mützen und Bartbinden vorbeugen.

Für die **Prophylaxe des Puerperalfiebers** kommen die folgenden speziellen Gesichtspunkte in Betracht. In erster Linie ist die innere Untersuchung der Kreißenden und Wöchnerin möglicht zu beschränken (DÖDERLEIN[25]); in der That ist statistisch festgestellt, dass die Morbidität in puerperio bei nichttouchierten Frauen günstiger ist als bei touchierten (Litteratur bei FEHLING[26]). Wo die innere Untersuchung absolut notwendig ist, geschehe sie nur nach peinlich sorgfältiger Händedesinfektion; zu ganz besonders gefährlichen Eingriffen (z. B. zur manuellen Lösung der Placenta) bediene man sich sterilisierbarer Gummihandschuhe (OLSHAUSEN[27], DÖDERLEIN[25 b]); im allgemeinen ist sonst die Morbidität bei Gebrauch von Handschuhen etwas höher als bei Untersuchung mit der bloßen Hand, offenbar weil der Handschuh das feine Tastgefühl etwas beeinträchtigt und somit leichter kleinste Verletzungen gesetzt werden (FEHLING[26]). Vielfach ist die Forderung aufgestellt worden, der Geburtshelfer dürfe mehrere Tage vor Uebernahme einer Geburt nicht mit infektiösem Material (septische Operationen u. dergl.) zu thun gehabt haben (SARWEY[28]); jedoch, abgesehen von den Schwierigkeiten eine solche »geburtshilfliche Abstinenzzeit« in der Praxis (besonders in ärztearmen Gegenden!) durchzuführen, ist eine solche Forderung auch vom bakteriologischen Standpunkt aus als unbegründet anzusehen; denn die künstlich infizierte Hand ist gar nicht schwieriger desinfizierbar als die gewöhnliche »Tageshand« (HENKE[29]), und diejenigen Mikroben, die nach einer sorgfältigen Händedesinfektion noch übrigbleiben, sind keineswegs solche, mit denen die Hand in letzter Zeit von außen infiziert worden ist, sondern alte »Stammgäste«, Epiphyten der Haut. Jedenfalls wird der Operateur seine Hände überhaupt immer möglichst vor Berührung mit infektiösem Material schützen, eventuell septische Operationen in Gummihandschuhen machen. Wenn somit für den Arzt, der die Methoden der Händedesinfektion genau beherrscht und gewissenhaft anwendet, die Forderung einer geburtshilflichen Abstinenz fallen zu lassen ist, so kann sie doch für Studierende und Hebammen, bei denen die Voraussetzungen für eine peinlich genaue Händedesinfektion nicht in gleicher Weise gegeben sind, aufrechterhalten werden. Jedenfalls sind die Hebammen durch geeignete amtliche Dienstanweisungen, wenn möglich auch durch Fortbildungskurse (SCHENK[30]) über die Prophylaxe des Kindbettfiebers zu belehren; hat eine Hebamme die Pflege einer an Puerperalfieber Erkrankten übernommen, oder sind in ihrer Praxis Fälle dieser Krankheit vorgekommen, so ist sie für eine entsprechende Zeitdauer von Amtswegen zu suspendieren; zweckmäßig ist es, wie das in der Schweiz[31] vorgesehen, solchen Hebammen, die ohne eigenes Verschulden in diese Lage kommen, eine Entschädigung zu gewähren. Am

besten wäre es, wenn die Hebammen mit der Pflege von erkrankten Wöchnerinnen überhaupt nichts zu thun hätten, sondern wenn für diesen Zweck besondere Wochenpflegerinnen (SCHENK[30]) vorhanden wären. — Was die **Desinfektion an der Kreißenden** selbst anlangt, so ist man sich über die Notwendigkeit einer energischen Reinigung der äußeren Geschlechtsteile (Abseifen und Anwendung desinfizierender Lösungen), besonders vor jedem inneren Eingriff, allgemein einig. Das übliche Vollbad bietet nach WINTERNITZ[32] für die Kreißende keine Gefahr, vorausgesetzt, dass jedes Bad nur einmal benutzt und die Wanne nachher desinfiziert wird, sowie dass die Desinfektion der äußeren Genitalien dem Bade erst nachfolgt. Dagegen sind die Ansichten über die Notwendigkeit oder auch nur Zweckmäßigkeit der allgemeineren Einführung einer Desinfektion der *inneren* Genitalien (durch Spülungen der Vagina und Cervix) ebenso geteilt wie über die Bedeutung der Selbstinfektion in der Geburtshilfe. Vergl. betr. letzterer Frage Bd. I, S. 156 f., sowie die kritische Uebersicht bei FEHLING[26]; hiernach scheint die *Möglichkeit* einer Selbstinfektion zwar gegeben (insbesondere für leichtere Erkrankungen, — ob auch für tödliche??); ob jedoch die als Selbstinfektion angesprochenen Fälle wirklich als solche anzusehen sind, oder ob nicht vielmehr Einwanderung der Keime von außen her statthatte, steht dahin; für letztere Alternative wird der statistisch günstige Einfluss von Sublimatkompressen vor den äußeren Genitalien sprechen (FEHLING[26], HABERKORN[33]). HOFMEIER[34] führt zwar für die prophylaktische Scheidenspülung seine unter schwierigen Anstaltsverhältnissen gewonnene überaus günstige Wochenbettsstatistik an; doch werden einerseits von v. MARS[36] ebenso günstige Resultate ohne Spülung beigebracht, und andererseits findet gar KRÖNIG[35] einen direkt ungünstigen Einfluss der Spülung betr. der Morbiditätsverhältnisse. In der That lässt sich die letztere Möglichkeit in dem Sinne verstehen, dass durch die Spülung vielleicht sowohl mechanische wie chemische Insulte der Schleimhaut gesetzt werden, die eine Invasion etwa vorhandener pathogener Keime begünstigen; denn eine vollständige Vernichtung der letzteren ist ja in dem faltenreichen und schleimigen Gewebe der Vagina doch nicht zu erwarten. Bis zur völligen Lösung dieser gegenwärtig noch strittigen Frage wird man daher am besten die Scheidenspülung nur auf diejenigen Fälle beschränken, in denen ein innerer Eingriff erfolgen soll, oder bei denen schon direkte Verdachtsmomente auf Infektion (putrider Ausfluss) vorhanden sind. — Vergl. Litteratur über Puerperalfieber bei GEBHARD[37].

Die Prophylaxe **der durch Anaërobe bedingten Wundinfektionskrankheiten** (Tetanus, malignes Oedem, Gasphlegmone) bietet in zweifacher Beziehung ganz eigenartige Verhältnisse, indem es sich einerseits stets um ganz spezifisch ektogene Infektion handelt (mit Erde oder Staub verunreinigte Wunden), und indem andererseits eine ganz besondere Beschaffenheit der Wunde erforderlich ist, um das Zustandekommen der anaëroben Bakterienwucherung zuzulassen (tiefe Stichwunden, weitgehende Zerquetschungen der Knochen und Weichteile mit Bluterguss). In letzterem Falle besteht die einzig mögliche Rettung oft nur in einer frühzeitigen Amputation; jedenfalls ist die Wunde möglichst weit zu öffnen, um der Luft Zutritt zu gestatten, und von Erde u. s. w. zu reinigen. Auch prophylaktische Injektion von Tetanusserum ist zu empfehlen (baldmöglichst nach der Verletzung, nicht erst nach Eintritt der Symptome!). In neuester Zeit ist in einer Reihe von Fällen (KRUG[38], KUHN[39]) Tetanus infolge subkutaner Gelatineinjektionen (zum Zwecke

von Blutstillung) beobachtet worden; in der That gelang es LEVY & BRUNS[40] (daselbst Litteratur), sowie SCHMIEDEKE[41], in zahlreichen Proben käuflicher Gelatine virulente Tetanussporen (durch den Tierversuch) nachzuweisen; sichere Abtötung dieser Sporen ist erst durch 40 Minuten dauernden Aufenthalt bei 100° im Dampfofen zu erreichen. KRUG[38] rät, am besten nicht käufliche Gelatine zu verwenden, sondern dieselbe aus gesundem Gewebe selbst zu bereiten. Sicher sterile Gelatine sollte in den Apotheken für Aerzte vorrätig gehalten werden (KRAUSE[42]).

Litteratur.

[1] WASSERMANN, Virch. Arch., Bd. 165, Nr. 2, 1901. — [2] FLÜGGE, Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, S. 214, 1897. — [3] GERHARDT, Charité-Ann., 1887. — [4] HÄGLER, Bruns Beitr. z. klin. Chir., Bd. 9, S. 496, 1892. — [5] HEILE, ebd., Bd. 32, Nr. 3, 1901. — [6a] SCHIMMELBUSCH, Fortschr. d. Med., Bd. 13, Nr. 1/2, 1895. — [6b] Ders., »Anleitung zur asept. Wundbehdlg.« Berlin (Hirschwald) 1892. — [7] GIOVANNINI, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 37. — [8] MESSNER, Münch. med. Woch., 1894, Nr. 19. — [9] FRIEDRICH, Arch. f. klin. Chir., Bd. 59, S. 458. — [10] PREOBRAJENSKI, Ann. Past., 1897, p. 699. — [11] v. EICKEN, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 26, Nr. 2, 1899. — [12] STUMPF-WARNECK, Münch. med. Woch., 1898, Nr. 46. — [13] LANGEMAK, ebd., 1899, Nr. 4. — [14] MEGELE und [15] HORN, ebd., 1899, Nr. 12. — [16] HONSELL, Arch. f. klin. Chir., Bd. 67, Nr. 3, 1902. — [17] SALZWEDEL, cit. n. H. BUCHNER in PENZOLDT & STINTZINGS Handb. d. Therap. inn. Kr., 1902, Bd. 1, S. 167. — [18] GRÄSER, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 29. — [19] BUCHNER, FUCHS & MEGELE, Arch. f. Hyg., Bd. 40, Nr. 4. — [20] v. MIKULICZ, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 26; 1899, Nr. 24. — [21] v. LESSER, ebd., 1899, Nr. 1. — [22] SCHÄFFER, Monatschr. f. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 8, S. 133, 1898. — [23] HIRSCHBERG, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 23. — [24] HÜBENER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 28, S. 384, 1898. — [25a] DÖDERLEIN, Münch. med. Woch., 1891, Nr. 50. — [25b] Ders., Therap. Monatsh., 1899, S. 639. — [26] FEHLING, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 48/49. — [27] OLSHAUSEN, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 45. — [28] SARWEY, Sammlung klin. Vortr., N. F., Nr. 122. — [29] HENKE, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen, Bd. 2, Nr. 1, 1894. — [30] SCHENK, Deutsche Viertelj. f. öff. Gesundh., Bd. 23, S. 267, 1901. — [31] Ref. Veröff. Kaiserl. Ges.-Amt, 1899, Nr. 7. — [32] WINTERNITZ, Therap. Monatsh., 1902, Nr. 9. — [33] HABERKORN, Diss. Halle 1901. — [34] HOFMEIER, Sammlung klin. Vortr., N. F., Nr. 177; Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 49; Berl. klin. Woch., 1898, S. 1009; Münch. med. Woch., 1900, Nr. 37. — [35] KRÖNIG, ebd., 1900, Nr. 1 u. 41. — [36] v. MARS, Wien. klin. Woch., 1898, S. 435. — [37] GEBHARD, in PENZOLDT & STINTZINGS Handb. d. Therap. inn. Krankh., Bd. 1, S. 452. Jena (G. Fischer) 1902. — [38] KRUG, Therap. Monatsh., 1902, Nr. 6. — [39] KUHN, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 48. — [40] LEVY & BRUNS, Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 8; Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 10, S. 235. — [41] SCHMIEDECKE, Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 11. — [42] KRAUSE, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 29.

III.

Desinfektion.

Von

Prof. Dr. E. Gotschlich,

Sanitätsinspektor in Alexandrien.

Unter Desinfektion im weitesten Sinne des Wortes versteht man die Unschädlichmachung der Krankheitserreger. In erster Linie handelt es sich dabei um den rein praktischen Gesichtspunkt einer Befreiung infizierter Gegenstände von den ihnen anhaftenden pathogenen Keimen (Behring [1a]), was unter Umständen durch rein mechanische Maßnahmen (z. B. Abreiben infizierter Wände mit Brot, Sterilisierung des Wassers durch Filtration), erfolgen kann, ohne dass dem Desinfektionsakte als solchem irgend eine keimschädigende Wirkung zukommt. In der übergroßen Mehrzahl der Fälle hingegen ist letzteres wirklich der Fall: durch bestimmte, teils physikalische, teils chemische Einwirkungen (Desinfizientien) wird eine direkte Schädigung und, wenn irgend möglich, Abtötung der Krankheitserreger hervorgerufen. Die Lehre von dieser Desinfektion im engeren Sinne (= Abtötung der Krankheitskeime) zerfällt naturgemäß in zwei Abschnitte; zunächst müssen wir die Desinfizientien selbst nach ihrer Natur und den Bedingungen ihrer Wirkungsweise kennen lernen; hiernach ist zu zeigen, wie in der Desinfektionspraxis die Anwendung der als brauchbar erkannten Desinfizientien auf die verschiedenen im täglichen Leben vorkommenden infizierten Gegenstände zu erfolgen hat.

A. Die Desinfizientien.

I. Allgemeines. Methodik und Theorie der Desinfektionswirkung.

Die Schädigung, welche eine Mikrobe durch ungünstige äußere Einwirkungen erfährt, kann von sehr verschiedenem Grade sein und sich in mannigfacher Form äußern. In den leichtesten Fällen tritt nur eine (entweder temporäre oder auch vererbbare) Beeinträchtigung der einen oder anderen Lebensäußerung ein, während im übrigen Fortpflanzung und Entfaltung der sonstigen Lebensthätigkeiten des betreffenden Mikroben ungestört von statten gehen; vergl. im Kapitel »Variabilität« (Bd. I, S. 123). Stärkere Schädigungen bewirken eine Beeinträchtigung mehrerer oder sämtlicher Lebensfunktionen und insbesondere Verlangsamung des Wachstums, bis schließlich zur völligen Entwicklungshemmung.

Der Mikrobe kann sich, solange er unter dem Einfluss des betreffenden schädigenden Agens steht, nicht vermehren — (obwohl sonst alle hierzu erforderlichen Lebensbedingungen vorhanden sind) —, aber er ist nicht abgestorben, wie sich ganz einfach daraus ergiebt, dass die Entwicklung wieder einsetzt, sobald der Mikrobe der betr. schädigenden Einwirkung entzogen wird. Noch intensivere Schädigungen rufen endlich definitive Abtötung hervor; nach Aufhören der schädigenden Einwirkung, und selbst trotz Uebertragung in optimale Bedingungen, findet kein Wachstum mehr statt. Die zahlenmäßigen Ausdrücke für den entwicklungshemmenden (»antiseptischen«) Wert einerseits, sowie für den keimtötenden (»desinfizierenden«) Wert andererseits, — (bei welchem letzteren man wiederum zwischen der Abtötung vegetativer Formen und Sporen unterscheiden muss) — sind für die Charakteristik eines gegebenen Desinficiens besonders bedeutungsvoll. Schon hier sei bemerkt (was noch später im einzelnen zu begründen), dass eine gesetzmäßige Beziehung zwischen diesen beiden Werten bei verschiedenen Desinfektionsmitteln, — etwa in dem Sinne, dass wenn der eine bekannt, der andere berechnet werden könnte — nicht existiert; der fundamentale Unterschied beider Versuchsanordnungen liegt zunächst schon darin, dass ceteris paribus der entwicklungshemmende Wert lediglich von der Intensität der schädigenden Wirkung (d. h. bei chemischen Desinfizientien lediglich von der Konzentration der Lösung) abhängt, während der baktericide (resp. sporicide) Wert gleichzeitig eine Funktion der Einwirkungszeit darstellt. Demgemäß wird jeder dieser beiden Werte nach gänzlich verschiedenen Methoden ermittelt.

1. Die Bestimmung des entwicklungshemmenden (Wertes ist verhältnismäßig einfach und erfolgt in der Weise, dass eine Anzahl von Proben des gleichen Nährbodens, unter sonst gleichen Versuchsbedingungen, mit dem zu prüfenden Mikroben in gleicher Weise besät, — dem betr. zu prüfenden schädigenden Agens in quantitativ genau abgestuften verschiedenen Intensitätsgraden ausgesetzt werden; (d. h. bei Prüfung chemischer Desinfizentien wird den Proben die betr. chemische Substanz in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt); das geringste Maß des schädigenden Agens, welches eben noch völlige Entwicklungshemmung bewirkt, stellt den gesuchten Wert dar. Die Feststellung, ob noch Wachstum vorhanden ist oder nicht, kann entweder durch Beobachtung der Koloniebildung auf Platten erfolgen, oder durch direkte mikroskopische Beobachtung im hängenden Tropfen (Behring [1a]) und zwar am besten in (Rinder-) Blutserum, weil dies den natürlichen Verhältnissen am meisten entspricht. Die Zeit, über welche die Beobachtung ausgedehnt wurde, muss in jedem Falle angegeben werden, da manche Mittel nach längerer Zeit aus dem Substrat verschwinden, sei es durch Verflüchtigung oder durch allmähliche Umsetzung (Sublimat) und hiermit die entwicklungshemmende Wirkung aufhört; so z. B. genügt ein Sublimatgehalt des Blutserums von 1:10000, um jede Entwicklung auf 2 Tage zu hemmen, während, um diese Wirkung bis auf 8 Tage auszudehnen, selbst ein Gehalt von 1:6000 unzulänglich ist (Behring [1b]).

Um zu wirklich vergleichbaren Resultaten zu gelangen, kommt alles darauf an, dass in der gleichen Versuchsreihe wirklich alle anderen Versuchsbedingungen konstant sind und nur die Intensität (bezw. Konzentration) des zu prüfenden Desinficiens variiert; dieses Erfordernis ist nicht so leicht zu erfüllen, als es den Anschein hat; insbesondere sind auch stets Kontroll-

versuche ohne Zusatz des betreffenden Desinficiens erforderlich, um etwaige oligodynamische Wirkungen (vergl. Bd. I, S. 193) mit Sicherheit auszuschließen. — Unter den Bedingungen, welche den entwicklungshemmenden Wert beeinflussen, kommt zunächst die Natur des betreffenden Mikroben selbst in Betracht, gewisse Arten (Choleravibrionen, Gonokokken) sind besonders vulnerabel; vergl. ferner betreffs der Empfindlichkeit verschiedener Mikroben gegenüber Säure- und Alkaligehalt des Nährbodens Bd. I, S. 89. Die Sporenkeimung ist leichter zu hemmen als die vegetative Entwicklung. Wahrscheinlich hat auch die Menge der Aussaat einen Einfluss, in dem Sinne, dass bei spärlicher Aussaat leichter Entwicklungshemmung eintritt. Durch allmähliche Angewöhnung an antiseptische Lösungen von langsam steigender Konzentration vermögen manche Arten schließlich bei Konzentrationen zu wachsen, die vorher absolut entwicklungshemmend waren (Kossiakoff[3], Trambusti[4]); besonders bemerkenswert ist, dass nach Danyscz[5] diese Angewöhnung des Milzbrandbacillus (gegenüber Arsenik und baktericides Rattenserum) mit morphologischen Veränderungen, nämlich Bildung dickerer schützender Schleimhüllen einhergeht. — Seitens des einwirkenden schädigenden Agens ist selbstverständlich in erster Linie seine spezifische Natur und Giftwirkung, demnächst die Intensität (z. B. der Temperaturgrad), speziell bei chemischen Einwirkungen die Konzentration maßgebend; im Gegensatz zu den bei der keimtötenden Wirkung obwaltenden Verhältnissen (vergl. weiter unten) ist hier nur die Menge der gelösten wirksamen Substanz, nicht aber der Dissoziationsgrad, ausschlaggebend (Paul & Krönig[2]). Das Substrat, in dem sich die Bakterien befinden, beeinflusst das Resultat der Versuche in doppelter Weise: Einmal, indem chemische Bestandteile desselben mit dem einwirkenden Agens in Reaktion treten können und dadurch die schädigende Wirkung des letzteren durch teilweise Bindung und Ausfällung vermindert wird; (deshalb die geringere entwicklungshemmende Wirkung von Sublimat in Blutserum, im Vergleich mit wässerigen Lösungen). Zweitens aber ist das Milieu insofern von größter Bedeutung, je nachdem es für den betr. Mikroben optimale oder minder günstige Versuchsbedingungen repräsentiert; unter je günstigeren Lebensbedingungen die dem Versuch unterworfenen Mikroben sich befinden, desto größer ist ihre Widerstandsfähigkeit und um so schwieriger gelingt die Entwicklungshemmung. Hierdurch erklären sich manche scheinbar paradoxe Verhältnisse; so z. B. hat die gleiche Säure einen sehr verschiedenen antiseptischen Wert, je nachdem sie auf eine in alkalischer oder neutraler Bouillon gewachsene Kultur einwirkt, und zwar findet nicht etwa eine einfache algebraische Addition der Acidität oder Alkaleszenz des Substrats zu der von außen hinzugekommenen Säuremenge statt, sondern es besteht eine funktionelle Verknüpfung in dem Sinne, dass der zur Entwicklungshemmung erforderliche Säurezusatz in demjenigen Medium am größten sein muss, in dem der betr. Mikrob sein Optimum der Lebensbedingungen fand, und demgemäß äußert sich dieses Verhalten gegenüber verschiedenen Arten unter Umständen in entgegengesetztem Sinne. Analog erklärt sich der Einfluss der Temperatur, der sich hier in gerade entgegengesetzter Weise geltend macht, wie gegenüber der baktericiden Wirkung; während nämlich (vergl. weiter unten) die keimtötende Wirkung chemischer Desinfizientien durch jede Temperaturerhöhung gesteigert wird, tritt umgekehrt die Entwicklungshemmung ceteris paribus bei Bruttemperatur schwieriger ein als bei Zimmertemperatur, — eben weil die Entfaltung aller Lebensäußerungen und damit auch die Resistenz des Mikroben bei Brutwärme intensiv gesteigert ist. So sah Behring[1] bei 24stündiger Beobachtungsdauer in Bouillon vollständige Entwicklungshemmung bei 90° schon durch einen Sublimatgehalt von 1 : 500000

zustande kommen, während bei 36° der gleiche Effekt erst bei 1 : 125000 eintrat.

2. Sehr viel schwieriger ist die einwandfreie Bestimmung des keimtötenden (desinfizierenden) Wertes eines Desinficiens.

a) Methodik. Die Aufgabe stellt sich hierbei im Prinzip folgendermaßen: »Auf die möglichst von Nährbodenresten befreiten (vergl. weiter unten) Bakterien soll das betr. zu prüfende Agens, unter gewissen, absolut konstant zu haltenden Bedingungen, während einer bestimmten Zeitdauer einwirken; hernach soll die schädigende Einwirkung vollständig aufhören, und die geprüften Bakterien sind in bestimmte (möglichst optimale) Bedingungen zu bringen, um daselbst auf ihre Entwicklungsfähigkeit hin beobachtet zu werden.«

α) Schon bei der Auswahl der Testobjekte erhebt sich eine ganze Reihe von Schwierigkeiten. Abgesehen von dem (noch später eingehend zu würdigenden) enormen Unterschied in der Resistenz zwischen vegetativen Formen und Sporen, — der in jedem Falle eine getrennte Bestimmung der für beide Arten von Objekten giltigen keimtötenden Werte nötig macht —, bestehen noch sehr erhebliche Rassen- und individuelle Differenzen.

Nach R. Kochs[6] Vorgang wird zu Desinfektions-Versuchen gewöhnlich die Milzbrandspore benutzt, indem dieselbe sehr charakteristische (und auf den Nährboden nicht konfluierende, demnach leicht zählbare) Kolonieen bildet und vor allem auch den Tierversuch als Kontrolle neben der kulturellen Prüfung zulässt. Indessen zeigte schon v. Esmarch[7], dass Milzbrandsporen verschiedener Provenienz eine sehr ungleiche Resistenz sowohl gegenüber physischen (3—12 Minuten Resistenz gegen strömenden Dampf von 100°) als chemischen Einwirkungen (4 Tage bis 1 Monat gegen 5 % Karbol) aufwiesen; bestätigt von Otsuki[8] und Dannappel[9], welch letzterer sogar nur bei 70 % der von ihm gegenüber strömenden Dampf geprüften Milzbrandsporen eine Resistenz von über einer Minute, bei manchen Sporen sogar nur von 5—15 Sekunden konstatieren konnte. Dazu kommt, dass auch der gleiche Stamm, bei gleicher Behandlung (Antrocknung an Seidenfäden) keineswegs (wie ursprünglich von C. Fränkel[10] behauptet) denselben Grad von Widerstandsfähigkeit behält; die letztere kann vielmehr auch bei verschiedenen Kulturen der gleichen Rasse bedeutende Differenzen aufweisen (R. Weil[11], Krönig & Paul[1]). Künstliche Erhöhung der Resistenz ist bis jetzt nicht gelungen; dagegen konnte R. Weil[11] durch systematische Abschwächung mittelst Erhitzung haltbare »mitigierte« Rassen des roten Kartoffelbacillus erzielen, dessen Sporen dann eine sehr konstante Resistenz (von ca. 8 Min. gegen strömenden Dampf) zeigten. — Um das von einer gegebenen Kultur gewonnene Sporenmaterial einige Zeit auf annähernd konstanter Resistenz zu erhalten, empfiehlt es sich, dasselbe erst nach 2tägiger Trocknung im Exsiccator zu benutzen und bei niederer Temperatur (7—10°) aufzubewahren; im Beginn der Trockenstarre steigt die Resistenz rasch, um dann langsam abzunehmen. Vegetative Formen sind gegen schädigende äußere Einwirkungen in alten Kulturen viel empfänglicher (Ficker[15]) als in jungen frisch ausgewachsenen; nur letztere sind daher zur Bereitung von Testobjekten zu verwenden. Uebrigens muss man, um zahlreiche innerhalb eines längeren Zeitraumes angestellte Versuchsreihen miteinander vergleichen zu können, für jede einzelne Versuchsreihe den augenblicklich geltenden Wert der Widerstandsfähigkeit feststellen; dies geschieht durch einen Kontrollversuch mit einem

bekannten Desinficiens, z. B. Sublimat (PAUL & KRÖNIG[2]), oder 5% Karbol (v. ESMARCH[7]) oder durch die Kochprobe (GEPPERT[12a]).

Innerhalb eines und desselben Sporenmaterials kommen nun außerdem noch enorme individuelle Differenzen in Betracht, indem die Resistenz der einzelnen Individuen gegenüber der gleichen schädigenden Einwirkung um das 10—20fache variiert (PAUL & KRÖNIG); analoge Verhältnisse gelten auch für vegetative Formen, z. B. Staphylococc. pyogen. aur. Hieraus ergiebt sich zweierlei: Erstens ist es hiernach offenbar unmöglich, die Wirksamkeit eines Desinficiens gegenüber einem Mikroben durch einen absoluten Zahlenwert zu charakterisieren (z. B. Sublimat tötet in Konzentration 1:1000 Milzbrandsporen in 60 Sek.); denn die verschiedenen Sporenindividuen sterben ja nach sehr ungleichen Einwirkungszeiten ab; und auch wenn man, wie dies bisher allgemein üblich, für die Beurteilung nur die definitive Abtötung sämtlicher in dem betr. Testmaterial enthaltenen Sporen zu Grunde legt, so kann eine solche (für die Praxis ja unentbehrlich bleibende) kurze zahlenmäßige Charakteristik doch höchstens einen allgemein orientierenden Wert haben; für die Zwecke wissenschaftlicher Vergleichung verschiedener Desinfektionsmittel ist diese Art der Beurteilung deshalb unverwendbar, weil gerade die Widerstandsfähigkeit der wenigen als letzte übriggebliebenen Sporen sehr variiert; für wissenschaftliche Zwecke ist es daher das einzig richtige, nach dem Vorgang PAUL & KRÖNIGS[2] den ganzen Ablauf des Desinfektionsvorganges (die Absterbeordnung der verschiedenen Individuen des Testmaterials nach verschiedenen Einwirkungszeiten bis zur definitiven Abtötung) zahlenmäßig zu bestimmen. Hiermit kommen wir zum zweiten Punkte, zur Bedeutung der Menge der Aussaat, ein Moment, auf das übrigens schon vor PAUL & KRÖNIGS grundlegenden Untersuchungen u. a. BOER[13] und GRUBER[14] hingewiesen haben; insbesondere stellte FICKER[15] fest, dass auch gegenüber physikalischen Einwirkungen die Menge des Testmaterials eine wesentliche Rolle spielt; dichte Bakterienanschwemmungen widerstehen der Erhitzung längere Zeit als verdünnte.

β) Die Zubereitung des Testmaterials für Desinfektionsversuche muss den folgenden Anforderungen gerecht werden. Zunächst dürfen die betr. Bakterien selbstverständlich nicht durch die Vorbereitung als solche geschädigt werden; zweitens müssen die Keime dem Desinficiens möglichst von Nährsubstrat befreit ausgesetzt werden, — wenigstens solange es sich um Prüfung der Desinfizientien in rein wässrigen Lösungen handelt — weil sonst komplizierte, ja unberechenbare Umsetzungen des Desinficiens mit dem Nährsubstrat Platz greifen; drittens muss das Testmaterial so beschaffen sein, dass dem Eindringen des Desinficiens keine Widerstände entgegenstehen, sondern alle einzelnen Keime wirklich von demselben erreicht werden; viertens muss eine quantitative Bestimmung sowohl der ursprünglichen Aussaat, wie auch nach verschiedenen Einwirkungszeiten des Desinficiens möglich sein; fünftens muss nach Beendigung der für den betr. Versuch vorgesehenen Einwirkungsdauer eine prompte und vollständige Entfernung des Desinficiens ausführbar sein, damit die etwa überlebenden Keime nicht noch eine weitere unkontrollierbare Schädigung erfahren*); endlich wäre es

*) Eine Schwierigkeit in dieser Beziehung entsteht natürlich nur bei chemischen Desinfektionsversuchen, während bei physikalischen Agentien selbstverständlich nie solche Nachwirkungen vorkommen können.

für vergleichende Versuchsreihen wünschenswert, wenn das Testmaterial eine gewisse Haltbarkeit besäße und wenigstens eine Reihe von Tagen sich unverändert erhielte.

Betrachten wir nun von diesen Gesichtspunkten aus die verschiedenen zur Prüfung der keimtötenden Wirkung angewandten Methoden! Nach der ursprünglichen, von R. Koch[6] angegebenen Methode wurden die Keime (Milzbrandsporen) an sterilen Seidenfäden angetrocknet; die Entfernung des Desinficiens nach Beendigung der Versuchszeit suchte man durch mehrfaches Abspülen der Sporenfäden in sterilem Wasser zu erreichen. Dieser sehr handlichen, und zudem den Verhältnissen der Desinfektionspraxis (infizierte Kleider!) nachgebildeten (Behring[1c]) Methode haften nun aber verschiedene Uebelstände an, die ihre Verwendung zu wissenschaftlichen (und insbesondere zu vergleichenden) chemischen Desinfektionsversuchen stark beeinträchtigen. Abgesehen davon, dass erstens selbstverständlich die Methode nur für solche Keime anwendbar war, die das Austrocknen vertragen, sowie ferner, dass durch Krustenbildung der an dem Faden angetrockneten Kulturmassen das gleichmäßige Eindringen und die Tiefenwirkung des Desinficiens beeinträchtigt werden kann*) — liegt der hauptsächlichste Nachteil der Methode darin, dass durch bloßes Abspülen des Sporenfadens nie eine auch nur annähernd vollständige Entfernung des Desinficiens erreicht werden kann; die zurückbleibenden Reste des Desinficiens wirkten dann bei der nachfolgenden Uebertragung des Sporenfadens in Nährmaterial entwicklungshemmend, und es wurde somit das Vorhandensein desinfizierender Wirkung vorgetäuscht, wo eine solche thatsächlich nicht bestand. Man suchte sich zwar vor einem solchen irrtümlichen Resultat dadurch zu schützen, dass man in denselben Nährboden noch andere unbehandelte Sporenfäden brachte, und man glaubte, aus dem ungehinderten Auswachsen derselben auf das Fehlen entwicklungshemmender Stoffe im Nährsubstrat schließen zu können. Indessen giebt dieser Kontrollversuch keine Sicherheit, indem solche Sporen, die durch vorangegangene Einwirkung des Desinficiens geschädigt sind (ohne doch abgetötet zu sein) nachher gegen entwicklungshemmende Einflüsse viel empfindlicher sind als normale Keime (Geppert[12b]) und z. B. schon durch einen Sublimatgehalt des Substrats von 1 : 2 Millionen vollständig am Auswachsen verhindert werden. Infolgedessen waren die mit der ursprünglichen Seidenfädenmethode gefundenen keimtötenden Werte viel zu hoch; z. B. scheinen bei dieser Versuchsanordnung Milzbrandsporen durch Sublimatlösung von 1:1000 schon in wenigen (3—7) Minuten abgetötet, während in Wirklichkeit, wie Geppert[12b] mit seiner sogleich zu besprechenden verbesserten Methode nachwies, noch nach 15 Minuten der Effekt ganz unsicher und unvollständig war, und selbst in der Konzentration von 1 : 100 in 6—12 Minuten noch nicht sämtliche Sporen abgetötet waren! Geppert[12b] erreichte eine prompte und vollständige Beseitigung des Desinficiens nach beendigter Einwirkungszeit durch chemische Neutralisation, und Ueberführung in einen ungiftigen Körper (speziell beim Sublimat durch Ausfällung desselben vermittelst Schwefelammoniumlösung in Form des unlöslichen und ungiftigen Schwefelquecksilbers). Gepprrt[12b] erwies gegenüber Behring[1c], dass diese Ausfällung in Sporenfäden nur unvollständig gelingt (selbst bei sehr energischer Schwefelammonbehandlung, z. B. 5 Min. dauernde Einwirkung von 33 proz. Lösung!) und wandte daher das Testmaterial in Form von wässerigen Emulsionen an, eine Methode, die

*) Um diesen Uebelstand zu vermeiden, hat man vorgeschlagen, die Sporenfäden trocken zu sterilisieren (nicht im Dampftopf!), weil dadurch ihr Gefüge lockerer wird.

vor allem auch den Vorteil hat, ganz allgemein angewendet werden zu können, insbesondere auch denjenigen Bakterien gegenüber, welche die Austrocknung nicht vertragen. Immerhin darf auch die Emulsion in Wasser und selbst in physiologischer Kochsalzlösung nicht als ein für das Bakterienleben gleichgiltiger Eingriff betrachtet werden, nachdem FICKER[15] nachgewiesen hat, dass Choleravibrionen in letztere Lösung zum großen Teil in kürzester Frist zu Grunde gehen; Kontrollversuche über das Verhalten der betreffenden Keime in der Emulsion ohne Desinficiens sind daher unter allen Umständen erforderlich. Gewisse sehr empfindliche Bakterien (Choleravibrionen, Gonokokken) wird man kaum anders als in Nährlösung auf ihr Verhalten gegenüber Desinfektionsmitteln untersuchen können: nur muss man sich dann bei Anwendung chemischer Stoffe klar sein, dass man es nicht mehr mit der betr. chemischen Substanz an sich, sondern mit sehr komplexen Verbindungen derselben mit den organischen Körpern des Nährsubstrats zu thun hat; solche Versuche, bei denen es ja mehr auf das Verhalten des betr. Mikroben als auf die Wirkungsweise der chemischen Substanz als solcher ankommt, sollten daher immer nur mit Desinfektionsmitteln angestellt werden, deren Wirksamkeit in wässerigen Lösungen aus anderen einwandfreien Versuchen bekannt ist. — Leider bietet aber die Anwendung der Testbakterien in Form von Emulsionen noch weitere Schwierigkeiten, insbesondere betr. der Vorstellung wirklich homogener Aufschwemmungen (die in gleichem Volum stets die gleiche Keimzahl enthalten), sowie betr. des Uebelstandes, dass mit der auf den neuen Nährboden übertragenen Emulsion natürlich gleichzeitig ein Teil des neutralisierten bezw. ausgefällten Desinficiens mit übertragen wird (was unter Umständen gewiss nicht gleichgiltig sein wird); vor allem aber sind Bakterienemulsionen durchaus nicht haltbar (nicht einmal wenige Stunden!), so dass demnach für jede Versuchsreihe neue Emulsionen hergestellt werden müssten und dadurch das ganze Verfahren sehr zeitraubend und umständlich wird. PAUL & KRÖNIG[2] — deren überaus umfangreichen und sorgfältigen Untersuchungen der letzten Jahre wir den größten Fortschritt in der wissenschaftlichen Erkenntnis der Desinfektionsvorgänge verdanken, — suchten daher eine Methodik zu schaffen, welche die Unzuträglichkeiten, die das Arbeiten mit Emulsionen mit sich bringt, vermeidet und doch die wesentlichen Vorzüge desselben: Zugänglichkeit der Mikroben gegenüber dem Desinficiens einerseits — Möglichkeit der prompten Entfernung des letzteren nach beendigter Einwirkungszeit andererseits, wahrt. Sie erreichten dies dadurch, dass sie die Keime (Milzbrandsporen und Staphylococc. pyogen. aur., die beide das Austrocknen vertragen) an Granaten in dünner Schicht antrocknen ließen; an diesen haften einerseits die Keime genügend fest, so dass sich nur verhältnismäßig wenige (und zwar immer annähernd der gleiche Prozentsatz!) während des Aufenthalts in der desinfizierenden Lösung und nachher in der zur Neutralisation angewandten Flüssigkeit ablösen; andernfalls gelingt es durch anhaltendes kräftiges Schütteln mit Wasser den größten Teil (und auch hier immer wieder annähernd denselben Prozentsatz!) der Keime vom Substrat abzulösen und zur Zählung zu bringen. Für die Brauchbarkeit der Methode sprechen die sehr gleichmäßigen numerischen Resultate derselben (vergl. bei PAUL & KRÖNIG[2]) sowie die Uebereinstimmung mit Kontrollversuchen, die an Emulsionen angestellt waren; der einzige Einwurf, der gegen die Methode gemacht werden könnte (BAUMGARTEN[16]) bezieht sich darauf, dass nach Behandlung mit Lösungen sehr verschiedener Substanzen der Prozentsatz der abgelösten Keime möglicherweise verschieden ist, so z. B. nach Einwirkung von Alkalien (durch Aufquellen und Auflösung der Intercellularsubstanz) viel größer als nach Einwirkung von Säuren; dadurch würde dann natürlich eine geringere

Desinfektionswirkung der Alkalien vorgetäuscht, und es fragt sich, ob die in den Versuchen PAUL & KRÖNIGS[2] gefundene größere Resistenz der Bakterien gegen Alkalien, verglichen mit derjenigen gegenüber Säuren, sich nicht, wenigstens zum Teil, in dieser Weise erklärt.

γ) Während der Einwirkung des Desinficiens müssen alle übrigen Versuchsbedingungen, insbesondere die Temperatur, möglichst konstant gehalten werden (vergl. weiter unten). Der Effekt wird nach genau bestimmten, verschiedenen Einwirkungszeiten (variierend von wenigen Sekunden bis zu Stunden und Tagen) kontrolliert. Für vergleichende Versuche mit verschiedenen chemischen Desinfizientien ist es absolut notwendig, Versuchsreihen mit verschiedenen Konzentrationen jeder einzelnen Substanz anzustellen, da charakteristische Differenzen zwischen verschiedenen Desinfizientien zuweilen nur bei gewissen Konzentrationen der Lösung auftreten, während in verdünnten Lösungen diese Unterschiede (parallel mit den Unterschieden in der elektrolytischen Dissoziation, vergl. weiter unten) (PAUL[17]) sich vollständig verwischen. Für die wissenschaftliche Vergleichung verschiedener chemischer Desinfizientien ist es ferner absolut nötig, äquimolekulare Lösungen anzuwenden, d. h. solche die im gleichen Volum die gleiche Anzahl von Molekülen enthalten (oder in denen die betr. Substanzen im Verhältnis ihrer Molekulargewichte gelöst sind); die Konzentration der Lösung wird dann in der Anzahl von Litern angegeben, in der ein Grammmolekül (ein »Mol«) der Substanz enthalten ist; so ist z. B. eine 0,11proz. Sublimatlösung*) = »256 Liter«, d. h. in 256 Litern derselben sind 271 — dies ist das Molekulargewicht von $HgCl_2$ — Gramm Sublimat enthalten.

δ) Auf die Notwendigkeit, das chemische Desinficiens nach beendigter Einwirkungszeit unschädlich zu machen, ist schon oben bei der Frage der Bereitung des Testobjekts hingewiesen worden, desgleichen auch auf die Unmöglichkeit, dieses Resultat durch bloßes Abspülen zu erreichen. Leider bleibt bei gewissen Desinfizientien keine andere Wahl, da für dieselben kein unschädliches Neutralisationsmittel bekannt ist (so besonders beim Phenol und seinen Abkömmlingen); in solchen Fällen kann man sich einigermaßen damit helfen, dass man die Abspülung in Lösungen vornimmt (z. B. sehr verdünntem Ammoniak), in denen sich die den Testbakterien etwa anhaftenden Reste des Desinficiens besonders gut lösen. Bei anderen chemischen Substanzen gelingt eine chemische Neutralisation durch Ueberführung in ungiftige bezw. unlösliche Körper, so durch Ausfällung von Metallsalzen mittelst Schwefelammonium, durch Absättigung von Säuren mit verdünntem Ammoniak, von Basen mit verdünnter Essigsäure, von Jod mit Natriumthiosulfat u. s. w. Selbstverständlich muss man sich durch Kontrollversuche vergewissern, dass das zur Neutralisation angewandte Mittel nicht etwa selbst schädigend auf die Keime einwirkt; aus diesem Grunde ist z. B. die Ausfällung des Phenols durch Brom (als Tribromphenol) für Desinfektionsversuche unbrauchbar.

Sehr bemerkenswert ist die Thatsache (GEPPERT[12c], PAUL & SARWEY[19]), dass bei langdauernder Anwendung starker Lösungen von Schwefelammonium gegenüber den mit Sublimat behandelten Sporen viel zahlreichere am Leben bleiben, als wenn die Neutralisation durch schwächere Lösungen, und mit

*) Die 0.1proz. Lösung wird bekanntlich in der Praxis gewöhnlich verwendet.

kürzerer Einwirkungszeit, erfolgte (obgleich doch auch im letzteren Falle das Schwefelammon stets im starken Ueberschuss vorhanden war!); dies spricht dafür, dass es gelingt, nicht nur die den Testobjekten oberflächlich anhaftenden Reste des Sublimats zu beseitigen, sondern auch das bereits in die Keime eingedrungene und mit ihrem Plasma in Wechselwirkung getretene Gift, wenigstens zum Teil wieder unschädlich zu machen; offenbar ist aber die Verbindung des letzteren mit dem Plasma eine so fest verankerte, dass die Sprengung desselben nur durch sehr energische neutralisierende Wirkung gelingt; es walten hier offenbar ganz ähnliche Verhältnisse ob, wie in dem Verhalten des Tetanustoxins, vor und nach seiner Bindung mit der Nervensubstanz, gegenüber dem Antitoxin (vergl. Bd. IV). — Diese Erkenntnis des überaus zähen Festhaften des Desinficiens am Bakterienleibe lässt es auch als aussichtslos erscheinen, die Testbakterien nach beendigter Einwirkungszeit dadurch von dem Desinficiens zu befreien, dass man sie aus der Lösung rasch durch Centrifugieren entfernt (Schäffer[18]).

ε) Die Resultate der Desinfektionsversuche sind, nach beendigter Einwirkung und Unschädlichmachung des Desinficiens, durch Zählung der lebend gebliebenen Keime, vermittelst Aussaat auf Agarplatten und Beobachtung derselben bei Brüttemperatur festzustellen; eine Ausdehnungszeit der Beobachtungszeit über den dritten Tag hinaus scheint nach den Erfahrungen von Behring und Geppert nicht erforderlich zu sein. Dagegen ist es eine andere Frage, ob die Keime, welche auf Agarplatten nicht mehr auswachsen, wirklich abgestorben sind oder ob sie nicht vielmehr in flüssigen Nährböden oder im Tierkörper noch zu neuem Leben erwachen könnten. Für vergleichende Desinfektionsversuche kommt eine solche Versuchsanordnung, wegen der Unmöglichkeit quantitativer Keimbestimmung, natürlich nicht in Betracht; auch kommt es hierbei gar nicht darauf an, ob ein paar der Keime wirklich nicht vollständig »abgetötet« sein sollten, sondern es handelt sich lediglich darum, einen bestimmten empirischen Grad der Schädigung (z. B. das Nichtauswachsen auf Agarplatten) als brauchbaren Maßstab aufzustellen und die Konstanz dieses Maßstabes durch möglichst gleichartige Gestaltung der Versuchsbedingungen (Nährboden, Reaktion, Temperatur, Beobachtungszeit) zu garantieren.

Von anderen (praktischen) Gesichtspunkten aus hingegen mag eine solche Feststellung bisweilen von Bedeutung sein; in der That konnte Verf. bei Erhitzungsversuchen mit Pestbazillen feststellen, dass dieselben zuweilen im Tierversuch sich noch als lebend und virulent erweisen, während das Kulturresultat (selbst bei massenhafter Einsaat in Bouillon!) negativ bleibt; ähnlich wird es sich wohl auch bei anderen empfindlichen Bakterien verhalten (Pneumo- und Gonokokken), so dass man in solchen Fällen den Ausfall der Impfung als Kriterium der gelungenen Desinfektion dem bloßen Kulturverfahren vorziehen wird; das gleiche glaubte Geppert[12c] auch betr. der Milzbrandsporen nachgewiesen zu haben, doch stellte Behring[1c] fest, dass dieselben vor dem endgiltigen Absterben in ein Stadium gelangen, in dem sie zwar nicht mehr infektionstüchtig sind, aber doch noch auf künstlichem Substrat auswachsen. — Die Methodik der Ermittlung des desinfizierenden Wertes einer gegebenen Substanz ist also sehr kompliziert und hat auf sehr zahlreiche Faktoren Rücksicht zu nehmen, wenn man wirklich brauchbare und vor allem vergleichbare Resultate erhalten will. Sehr viele der in der Litteratur niedergelegten Desinfektionsversuche sind nach durchaus ungenügenden Methoden ausgeführt und ihre Resultate haben demnach nur für eine ganz allgemeine

Orientierung Wert. Grundsätze zur einheitlichen Wertbestimmung chemischer Desinfektion vergl. bei TH. PAUL[17].

b) Die wichtigsten Bedingungen, von welchen der keimtötende Wert eines gegebenen schädigenden Agens gegenüber einem bestimmten Mikroben abhängt, sind die folgenden:

α) Seitens des Mikroben kommen außer Substrat, Menge der Aussaat, Alters-, Rassen- und individuellen Differenzen (vergl. oben) und vor allem dem beherrschenden Unterschied zwischen vegetativen Formen und Sporen (der noch weiter unten, bei Besprechung der Theorie der Desinfektionsvorgänge seine eingehende Würdigung finden soll) noch bemerkenswerte konstante Unterschiede in der Resistenz verschiedener Arten in Betracht. Im allgemeinen ist das Verhältnis der verschiedenen Arten betr. Resistenz den verschiedensten chemischen und physikalischen Desinfektionsmitteln gegenüber konstant; Tuberkelbazillen und Staphylococc. pyogen. aur. stellen unter den vegetativen Formen die resistentesten Arten dar (letztere von BORCHOW[20] zuweilen sogar widerstandsfähiger als gewisse Rassen von Milzbrandsporen befunden!), während Choleravibrionen und Gonokokken als besonders vulnerable Arten am anderen Ende der Reihe stehen. Andererseits aber giebt es auch Beispiele spezifischer Empfindlichkeit gewisser Arten gegenüber bestimmten Desinfizientien, durch welche andere Mikroben wenig oder gar nicht beeinflusst werden: so z. B. der Choleravibrio gegenüber Jodoform, Cholera- und Milzbrandbazillen gegen Malachitgrün (vergl. im speziellen Teil).

β) Seitens des Desinficiens kommt natürlich in erster Linie seine spezifische Natur und Wirksamkeit (qualitative Seite), sowie die Intensität der Einwirkung (quantitative Seite) in Betracht. Betr. der physikalischen Agentien (bei deren Einwirkung es sich übrigens in letzter Linie auch immer um chemische Veränderungen im Plasma des Mikroben handelt) lassen sich vorläufig noch keine allgemeingiltigen Gesichtspunkte aufstellen; vergl. im speziellen Teil! Sehr wohl dagegen ist dies betr. der Wirksamkeit chemischer Agentien gelungen.

So wie die pharmakologische Eigenart, so lässt sich auch die desinfizierende Wirksamkeit eines gegebenen Stoffes in vielen Fällen auf seine chemische Konstitution zurückführen und die synthetische Chemie beginnt bereits mit Erfolg, diese Erkenntnisse einerseits für Auffindung neuer Desinfizientien mit gewissen erwünschten Eigenschaften, andererseits zur Beseitigung unangenehmer Nebenwirkungen bei schon bekannten Antisepticis zu benutzen. Vergl. über diese Gesichtspunkte die ausführliche Darlegung bei S. FRÄNKEL[20], sowie einige Einzelheiten später im Kapitel »Jodoform«. Hier sei nur erwähnt, dass man — (ganz ähnlich wie bei den Toxinen im Verhältnis zu den Körperzellen) — so auch bei der Wirkung der Desinfizientien den Mikroben gegenüber hapto- und toxophore Gruppen unterscheiden muss; als Träger der spezifischen Desinfektionswirkung fungieren bestimmte Atome (Metalle) oder Atomgruppen, wobei es dann wieder darauf ankommt, welche Stelle die wirksame Gruppe in der Konfiguration des Gesamtmoleküls einnimmt; so resultiert z. B. bei Benzolderivaten ein gänzlich verschiedener Effekt, je nachdem die wirksame Gruppe im Kern oder in der Seitenkette steht (vgl. bei Jodoform), oder je nach der Isomerie (Kresole), oder es kann durch Eintritt neuer Gruppen (Sulfogruppen) in eine Seitenkette die desinfizierende Wirkung gänzlich alteriert oder aufgehoben werden u. s. w. u. s. w.

Ganz besonders merkwürdig ist, dass ein sonst überaus wirksames Element in gewissen Verbindungen: Kalium-Silber- und Kalium-Goldcyanid, Silberthiosulfat, seinen Desinfektionseffekt gänzlich verlieren kann (ähnlich wie das Eisen in gewissen komplexen Verbindungen, in den Ferro- und Ferricyanverbindungen, »maskiert« ist, d. h. seine gewöhnlichen chemischen Fällungsreaktionen nicht giebt); der Grund ist in beiden Fällen derselbe, indem nämlich das Metall in solchen Verbindungen nicht selbst Ion*), sondern Bestandteil eines komplexen (elektrolytisch sehr wenig dissoziierten) Ions (als $AgCy_2$ oder $AuCy_4$) ist. Vor allem sind durch die klassischen Untersuchungen von PAUL & KRÖNIG zahlenmäßige Beweise beigebracht worden, dass eine Anzahl der wichtigsten chemischen Desinfektionsmittel (Metallsalze, Säuren, Basen) nach Maßgabe ihres elektrolytischen Dissoziationsgrades*) wirken; Beweise vergl. in den betr. speziellen Kapiteln. Fast gleichzeitig mit diesen Autoren und unabhängig von denselben ist die gleiche Beziehung auch von SCHEURLEN & SPIRO[22] aufgefunden worden, jedoch mit weniger einwandfreier Methodik (Einwände bei PAUL & KRÖNIG[2b]) und auf der Basis einer sehr viel geringeren Zahl von Versuchsreihen. Je stärker ein Salz dissoziiert ist, desto intensiver ist ceteris paribus sein Desinfektionswert; dabei bestehen zwischen der Konzentration des wirksamen Ionen in der Volumeinheit einerseits und dem quantitativen Desinfektionseffekt andererseits (d. h. der Zeit, welche zur Abtötung einer bestimmten stets gleichbleibenden Anzahl von Sporen erforderlich ist) ganz allgemeingiltige bestimmte mathematische Beziehungen (IKEDA[21]), nach denen es möglich ist, auf Grund der mit einer einzigen Lösung ausgeführten Versuche die Einwirkungszeiten zu berechnen, welche bei anderen Konzentrationen zu demselben Desinfektionseffekt führen würden! Nicht bei allen Desinfizientien ist jedoch die keimtötende Wirkung als Ionenreaktion aufzufassen; es giebt vielmehr auch Desinfizientien, z. B. Phenol und seine Derivate, bei denen die nicht-dissoziierte Molekül Träger der Wirkung ist.

Der Beweis dafür liegt einerseits darin, dass das Phenolnatrium (welches als Neutralsalz viel stärker dissoziiert ist, als das Phenol selbst) trotzdem eine weit geringere desinfizierende Wirksamkeit äußert als das Phenol (PAUL & KRÖNIG[2a]); andererseits spricht dafür auch die diametral verschiedene Beeinflussung des Desinfektionsvorganges durch gleichzeitig anwesende Neutralsalze bei den durch ihre Ionen wirkenden »Desinfizientien erster Ordnung« (Metallsalze) gegenüber den durch ihre nicht-dissoziierte Molekeln wirksamen »Desinfizientien zweiter Ordnung« (Phenol), eine Bezeichnung, die von SPIRO & BRUNS[23] vorgeschlagen wird.

Bei ersteren, durch ihre Ionen wirksamen, Desinfizientien (z. B. bei $HgCl_2$ und $HgCy_2$) wird, wie theoretisch vorauszusehen war — entsprechend der durch die Anwesenheit des Neutralsalzes bedingten Rückdrängung der elektrolytischen Dissoziation**) des Hg-Salzes — der Desinfektionseffekt durch Salzzusatz erheblich herabgesetzt; und zwar erfolgt diese Verminderung der desinfizierenden Wirksamkeit des Sublimats durch verschiedene Neutral-

*) Für das Verständnis dieser der theoretischen Chemie angehörigen Verhältnisse sei auf folgende elementare Darstellungen verwiesen: W. OSTWALD, »Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie«, Leipzig 1894. — TH. PAUL, »Die Bedeutung der Ionentheorie für die physiolog. Chemie«, Tübingen (Pietzker) 1901.

**) Betr. der Begründung dieser chemischen Gesetzmäßigkeiten, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, vergl. bei PAUL & KRÖNIG[2a], S. 45f.

salze in äquimolekularen Mengen quantitativ genau in dem gleichen Verhältnis. wie es nach der verschiedenen Rückdrängung der elektrolytischen Dissoziation durch diese Salze theoretisch zu erwarten war; (Einzelheiten bei PAUL & KRÖNIG[2a], S. 48 ff.). Derselbe Parallelismus zwischen Herabminderung der Desinfektionswirkung und Rückdrängung der Dissoziation des Sublimats zeigt sich auch bei Versuchen, in denen das gleiche Neutralsalz in verschiedenen Proportionen zugesetzt wird; endlich übt auch, genau wie die Theorie es erwarten lässt, dieselbe Proportion zwischen Sublimat und Neutralsalz in verdünnteren Lösungen des Desinficiens einen weniger hindernden Einfluss aus, als in konzentrierteren Lösungen. (Letzterer Punkt ist übrigens auch von praktischer Bedeutung; vergl. betr. des gebräuchlichen Kochsalzzusatzes zum Sublimat in dem betr. speziellen Paragraphen weiter unten.)

Gerade entgegengesetzt ist der Effekt des Salzzusatzes bei den »Desinfizientien zweiter Ordnung« (Phenol und Derivate); es tritt eine erhebliche Steigerung der Desinfektionswirkung ein, wie zuerst von SCHEURLEN[24] nachgewiesen und später von WIARDI-BECKMANN[25], PAUL & KRÖNIG[2a], RÖMER[26], SPIRO & BRUNS[23] bestätigt wurde. Die Erklärung dieser eigentümlichen Erscheinung ist in verschiedener Weise versucht worden; SCHEURLEN[24] selbst nahm an, dass das Phenol in verdünnten Lösungen mit dem Wasser molekulare Verbindungen (Hydrate) bilde und dass durch Zusatz stärker wasseranziehender Salze (ebenso wie durch Erwärmung!) dem Phenol das Hydratwasser wieder entzogen werden könne; doch weisen PAUL & KRÖNIG[2a] eine solche Erklärung als mit den heutigen Anschauungen über gelöste Körper unvereinbar zurück. RÖMER[26] glaubt — auf die Thatsache gestützt, dass der gleiche Effekt auch bei successiver Einwirkung von Kochsalz und Phenol eintritt — dem NaCl lediglich eine vorbereitende Wirkung (etwa durch Quellung der Sporenmembranen oder dergl.) zuschreiben zu müssen. Am treffendsten ist der Vergleich, in welchen SPIRO & BRUNS[23] diese Erscheinung mit gewissen wohlbekannten Thatsachen aus der Lehre von der Färbung setzen. Hier wie dort handelt es sich — bei der Färbung eines Seidenfadens oder Bakterienleibes ebensowohl wie bei der Reaktion zwischen Phenol und lebendem Eiweiß — nicht um eine chemische Umsetzung, sondern um »additionelle« Aneinanderlagerungen, bezw. um Lösung des Farbstoffs resp. Phenols im Bakterienleib; durch Aussalzen des Farbstoffs resp. des Phenols aus der wässerigen Lösung wird die Einlagerung dieser Substanzen in den Bakterienleib befördert; so konnten SPIRO & BRUNS in der That nachweisen, dass das Brenzkatechin ($C_6H_4 \langle {OH \atop OH}$ 1,2), welches bei Zimmertemperatur durch Kochsalz gar nicht, sehr wohl aber durch saures Natriumsulfat oder Ammonsulfat aus seinen wässerigen Lösungen ausgesalzen wird, auch betr. seiner desinfizierenden Wirksamkeit durch Kochsalz gar keine, durch die beiden anderen Salze aber eine erhebliche Steigerung erfährt. Hiermit stimmt auch die von PAUL & KRÖNIG[2a] (S. 84) ermittelte und auf den ersten Blick völlig paradoxe Thatsache, dass das konzentrierte Acid. carbol. liquefact. auf Milzbrandsporen nicht stärker, sondern eher schwächer als seine 5proz. wässerige Lösung wirkt, vollständig überein, — genau so, wie weder ein Seidenfaden noch eine Bakterienzelle sich in konzentrierter alkoholischer Fuchsinlösung, wohl aber in wässerigen Lösungen färbt (vergl. Bd. I S. 68).

Dies führt uns zur Betrachtung der Wirksamkeit der Desinfizientien in anderen als wässerigen Lösungen, d. h. in Alkohol, Glycerin, Oelen, eiweißhaltigen Flüssigkeiten und Körpersäften. Schon

in seiner ersten großen Desinfektionsarbeit hatte R. KOCH[6] festgestellt (bestätigt u. a. von CEPPI[27] und LENTI[28]), dass alle Desinfektionsmittel, in absolutem Alkohol oder Oel gelöst, gar keine desinfizierende Wirkung ausüben (selbst nicht nach wochenlanger Einwirkung). Die Unwirksamkeit öliger Lösungen erklärt sich einfach daraus, dass die Bakterien, als aus wasserhaltiger Substanz bestehend, von Oel überhaupt nicht benetzt werden und somit mit dem Desinficiens gar nicht in Kontakt kommen; so erklärt sich auch die scheinbare Ausnahme der Sublimatlösungen in Lanolin (GOTTSTEIN[29]), welche dieselbe Wirksamkeit zeigen, wie wässerige; aber hier ist auch in der That gar nicht etwa das Sublimat im Lanolinfett gelöst, sondern es handelt sich vielmehr um eine wässerige Sublimatlösung, in der sich das (übrigens völlig indifferente) Fett in fein emulgiertem Zustand befindet. Bezüglich der Fähigkeit, gelöstes Desinficiens an ein wässeriges Medium abzugeben, verhalten sich ganz allgemein verschiedene Oele und Fette sehr verschieden (BRESLAUER[30], SCHEURLEN[31]); letzterer Autor ermittelte, dass ein Oel um so leichter Karbol an Wasser abgebe, je geringer sein spezifisches Gewicht ist. Diese Verhältnisse haben auch praktische Bedeutung betr. der Auswahl von Konstituentien für antiseptische Salben u. s. w.; Gelböl und Ungent. leniens sind zu diesem Zwecke viel geeigneter als Olivenöl und Vaseline. — In alkoholischen Lösungen liegen schon kompliziertere Verhältnisse vor; die Unwirksamkeit der Lösungen in absolutem Alkohol erklärt sich einerseits (bei den als Ionen wirkenden Desinfizientien) durch vollständige Zurückdrängung bezw. Aufhebung der elektrolytischen Dissoziation, — andererseits (bei den als Moleküle wirkenden Stoffen) in Analogie mit der bekannten Thatsache, dass der Bakterienleib auch aus Farblösungen in absolutem Alkohol keine Farbstoffe aufzunehmen vermag. Nun aber werden manche Desinfizientien (Phenol, Formaldehyd) durch jeden Alkoholzusatz (schon von 5 %) in ihrer Wirkung beeinträchtigt und zwar mit steigenden Alkoholmengen immer mehr; andere Desinfizientien hingegen (z. B. Silbernitrat und Quecksilbersublimat) erfahren durch mäßigen Alkoholzusatz eine Steigerung ihrer Wirksamkeit (Optimum bei 50 % bezw. 25 % Alkoholgehalt) (PAUL & KRÖNIG[2b] S. 91 f.), und werden oft durch höhere Konzentrationen gehemmt. — Ganz unregelmäßig scheint das Verhalten verschiedener Desinfizientien in Glycerin zu sein (v. WUNSCHHEIM[32]); so z. B. ergiebt der Vergleich der Lösung in reinem Glycerin mit der in Wasser für Salzsäure eine höhere, für Schwefelsäure eine geringere Wirksamkeit in Glycerin, während für Essigsäure kein Unterschied wahrnehmbar war.

Wenn somit schon bei Lösungen in chemisch einheitlichen und wohl bekannten Flüssigkeiten so komplizierte (und zum Teil gar nicht im voraus zu übersehende!) Verhältnisse obwalten, um wie viel mehr muss dies erst der Fall sein in Nährmedien (Bouillon u. s. w.) und Körperflüssigkeiten (Blutserum)! Gerade diese Verhältnisse aber haben für die Praxis ihre besondere Wichtigkeit. Unter allen Umständen ist die Abtötung der Keime in solchen »natürlichen« Medien sehr viel schwieriger als in einfachen wässerigen Lösungen, und zwar gilt dies gleicherweise für schädigende Einwirkungen chemischer wie physikalischer Natur. Letztere Thatsache (von FICKER[15] durch Erwärmungsversuche an Choleravibrionen festgestellt) beweist, dass die Bakterien selbst in diesen ihnen adäquaten Medien resistenter (wahrscheinlich insbesondere weniger osmotischen Störungen ausgesetzt) sind als in wässerigen oder Salzlösungen. Außerdem aber kommen bei chemischen Agentien vor

allem die Umsetzungen des Desinficiens mit dem leblosen Substrat in Betracht, wodurch ein Teil der betr. chemischen Substanz ausgefällt oder in unwirksame komplexe Verbindungen übergeführt, jedenfalls auf die eine wie die andere Weise der Desinfektionswirkung entzogen wird. Ganz besonders gilt dies von den Metallsalzen, die im Blutserum sehr viel von ihrer sonstigen Wirksamkeit einbüßen; während die Milzbrandsporen in wässeriger Lösung durch Sublimat in der Verdünnung von 1 : 1000 schon binnen 30 Minuten sicher abgetötet werden, ist dieser Effekt in eiweißhaltigen Lösungen mit Sicherheit erst nach 24 Stunden zu erreichen und selbst bei Verwendung einer Sublimatlösung von 1 : 100 erst in 80 Min. Die Bindung des Sublimats an die Eiweißkörper, die in solchen Lösungen stattfindet, zeigt sich nicht sogleich in der Ausfällung eines Quecksilber-Albuminat-Niederschlags; letztere tritt erst ein, wenn der Sublimatgehalt des Serums 0,25⁰/₀₀ übersteigt. Aber auch solange eine solche Ausfällung noch nicht vorhanden ist oder falls dieselbe durch Zusatz geeigneter Mittel, die zur Bildung komplexer Hg-haltiger Ionen führen, hintangehalten wird, tritt doch die Verringerung des desinfektorischen Wertes des Sublimats unaufhaltsam ein; immerhin wird es aus praktischen Gesichtspunkten zweckmäßig sein, die Bildung solcher Niederschläge zu verhindern, da in ihrem Innern event. Mikroben mechanisch mitgerissen und so der Desinfektionswirkung entzogen werden können; zu diesem Zweck ist zuerst von Laplace[33] ein Zusatz von 5 Teilen Weinsäure oder Salzsäure auf einen Teil Sublimat vorgeschlagen; meist wird hierzu NaCl verwendet.

Für solche eiweißhaltige Lösungen, in denen durch die organischen Substanzen so wie so die Konzentration der Hg-Ionen stark vermindert wird, ist es (innerhalb gewisser Grenzen) für den Desinfektionseffekt gleichgiltig, wieweit das betr. Hg-Salz seiner Natur nach dissoziiert war, und es behält daher für diese speziellen Verhältnisse — nicht aber für einfache wässerige Lösungen (vergl. oben S. 190) — der ursprüngliche Behringsche[13] Satz Geltung, dass »der desinfizierende Gehalt der Quecksilberverbindungen im wesentlichen nur von dem Gehalt an löslichem Quecksilber abhängig, die Verbindung mag sonst heißen, wie sie wolle«.

Unter den allgemeinen Bedingungen, die den Desinfektionseffekt bestimmen, ist endlich noch des beherrschenden Einflusses der Temperatur zu gedenken, der sich hier im gerade entgegengesetzten Sinne wie bei der Entwicklungshemmung geltend macht; Erhöhung der Temperatur steigert den Desinfektionseffekt stets sehr erheblich (Henle[31], Nocht[35], Hünermann [bei Behring[1d]], Heider[36]); vergl. Zahlen weiter unten im speziellen Kapitel über Seifen. Diese Thatsache stimmt mit allem überein, was wir auch sonst von Beschleunigung chemischer Reaktionen durch höhere Temperaturen wissen; außerdem ist Vrijheid[37] geneigt, aus der zwischen 35—40° (Auskeimungstemperatur für die Milzbrandsporen) ganz rapid auftretenden Steigerung den Schluss zu ziehen, dass bei dieser Temperatur die Sporenhaut leichter permeabel wird. — Hierher gehört auch die erst in jüngster Zeit durch v. Esmarch[38] und Kokubo[39] festgestellte Thatsache, dass die desinfizierende Wirkung des strömenden Wasserdampfs durch Zusatz von ganz geringen Mengen flüchtiger chemischer Desinfizientien zum verdampfenden Wasser (1 % Kreosot, Trikresol, Essigsäure und sogar schon 0,1 % Formalin) in ganz erstaunlichem Grade gesteigert wird; Sporen von Kartoffelbazillen, die dem gewöhnlichen strömenden Wasser-

dampf bis 2 Stunden Trotz bieten konnten, wurden durch 1proz. Formalinwasserdampf schon in 2 Minuten abgetötet!

3. Was das Wesen der Desinfektionswirkung anlangt, so ist bei der Mannigfaltigkeit der wirksamen Agentien schon von vornherein zu erwarten, dass die destruktiven Vorgänge, die sich an der Bakterienzelle abspielen, sehr verschiedener Natur sein müssen. In einzelnen Fällen (Absterben durch Austrocknen oder in Wasser) handelt es sich höchst wahrscheinlich um osmotische Störungen, die bei empfindlichen Bakterien zur Abtötung vollständig ausreichen. Andermal kommt das Absterben der Bakterien lediglich dadurch zustande, dass der Selbstzersetzungsprozess des lebenden Plasmas so gesteigert wird, so dass die Assimilationsvorgänge damit nicht mehr gleichen Schritt halten können (vergl. Bd. I, S. 73); in dieser Weise erklärt sich z. B. die keimtötende Wirkung mäßiger Erwärmung (40—60°) bei längerer Einwirkung. In anderen Fällen erfolgt das Absterben durch Oxydation des lebenden Plasmas, die bis zu vollständiger Verbrennung desselben fortschreiten kann (so z. B. bei Einwirkung von Cl, Ozon, Belichtung). Am häufigsten aber, und insbesondere bei den für die Desinfektionspraxis klassischen Mitteln (Hitze, Metallsalze, Phenol und seine Derivate), ist die desinfektorische Wirkung auf eine Koagulation des lebenden Plasmas der Bakterienzelle zurückzuführen. Alle energischen (sporentötenden) Desinfizientien sind auch stark eiweißfällend (Weyland[40]); auch zeigt sich in Phenollösungen mit Salzzusatz ebensowohl eine Steigerung der eiweißfällenden wie der desinfizierenden Wirkung. (Aber nicht alle eiweißfällenden Mittel sind gute Desinfizientien; vergl. z. B. Alkohol und Tannin; es ist ja auch vorauszusehen, dass lebendes und totes Eiweiß sich vielen Reagentien gegenüber verschieden verhalten!) Besonders fruchtbar ist die Auffassung vieler Desinfektionsvorgänge als auf Koagulation beruhend für das Verständnis der bei der Hitzedesinfektion (vergl. daselbst weiter unten) auftretenden und geradezu beherrschenden Gegensätze zwischen trockener Hitze (ungesättigtem, überhitztem Dampf) einerseits, feuchter Hitze (gesättigter oder gespannter Dampf) andererseits, — sowie betr. der Resistenz der vegetativen Formen einerseits, der Sporen andererseits (Rubner[41]). In beiden Fällen ist der Wassergehalt das ausschlaggebende Moment. Vegetative Formen enthalten ca. 80% Wasser, während die Leibessubstanz der Sporen einen sehr konzentrierten wasserarmen Eiweißkörper darstellt; solche Eiweißkörper sind aber nach Lewith[42] und Haas[43] sehr schwierig und erst bei sehr hohen Temperaturen koagulierbar (Eiweiß von 6% Wassergehalt bei 145°, wasserfreies Eiweiß erst bei 170°!). Trockene Hitze kann daher auf Sporen erst bei Temperaturen (140—170°) wirken, bei denen dieselbe chemische Umsetzungen (Verkohlung) hervorruft, wie solche sich ja auch in der Braunfärbung von Wolle, Baumwolle u. s. w. kundgeben. Feuchte Hitze (insbesondere gesättigter Dampf) hingegen bewirkt durch Wasserabgabe an die (im trockenen Zustand überaus hygroskopischen) Keime zunächst Quellung und dann Gerinnung ihrer Leibessubstanz.

Was die Koagulation durch chemische Einwirkungen, insbesondere Metallsalze anlangt, so ist durch Versuche von Löw an Algen, von Mann[44] an Hefezellen nachgewiesen, dass durch Reduktion der Metallsalze zu niederen Oxydationsstufen oder sogar zum Metall selbst eine Speicherung und Fixation des letzteren im Zellleib stattfindet. Ferner konnte Behring[1a] an den

Doppelcyaniden der Metalle — die durch lebloses Eiweiß fast gar nicht angegriffen werden und demnach rein den Effekt der Reduktion durch das lebende Plasma zeigen — vermittelst vergleichender Prüfung ihres entwicklungshemmenden Wertes und ihrer Giftwirkung auf höhere Tiere zeigen, dass zwischen beiden Reihen ein vollständiger Parallelismus besteht und dass demnach in beiden Fällen der gleiche Reaktionsvorgang mit dem lebenden Plasma zu Grunde liegt.

Außer den bisher betrachteten allgemein wirksamen Desinfizientien (deren Effekt in ziemlich gleichartiger Weise den verschiedensten Bakterienarten gegenüber zu Tage tritt) giebt es nun aber auch noch spezifisch schädigende Agentien. Dies ergiebt sich einmal aus der schon oben (S. 188) berührten elektiven Empfänglichkeit gegenüber gewissen Arten; ihre Vollendung erreicht diese Elektion in den spezifischen Antikörpern des Blutserums immunisierter Tiere, [die ihre Wirkung nur einer einzigen gegebenen Art gegenüber manifestieren]; vergl. im Kapitel »Seitenkettentheorie« Bd. IV dieses Handbuchs.

Diese weitgehende Elektion hat übrigens Analoga auch auf anderen Gebieten, nämlich in dem elektiven Verhalten der Bakterien gegenüber Nährstoffen und gärfähigem Material, sowie in dem gleichen Verhalten ungeformter Enzyme gegenüber den Zuckerarten u. s. w. (vergl. in C. Flügges »Mikroorganismen« 3. Aufl. 1896, Bd. I, S. 150, 214, 268); hier wie dort liegt der letzte Grund der Elektion in dem hochkomplizierten »asymmetrischen« Bau (E. Fischer) der dabei beteiligten lebenden sowohl als leblosen chemischen Substanzen, der eine Reaktion nur mit bestimmten, analog konstituierten Agentien gestattet (so wie ein Schloss sich nur mit seinem eigenen, nicht mit jedem beliebigen Schlüssel öffnen lässt). — Das Vorhandensein spezifisch schädigender Desinfizientien zeigt sich aber ferner noch in der physiologischen Besonderheit ihrer Wirkung wie z. B. Lähmung der Malariaplasmodien durch Chinin, sowie Anästhesierung (an der Aenderung des chemotaktischen Verhaltens erkennbar!) von Bakterien durch gewisse Dosen von Aether und Chloroform, ohne dass die übrigen Lebensfunktionen beeinträchtigt wurden (Rothert[45]); ja es kann sogar das gleiche Agens (z. B. Kupfersalze) in gewissen (sehr schwachen) Konzentrationen lediglich eine spezifische (oligodynamische) Wirkung ausüben, während in höheren Konzentrationen die eigentliche desinfektorische Wirkung (durch Koagulation des Plasmas) eintritt, — und es sind sogar die morphologischen Veränderungen, die an der (Algen-)Zelle eintreten, die beiden Arten der Schädigung grundverschieden; vergl. bei Ficker[15], S. 49.

Die Unterscheidung zwischen allgemein und elektiv wirkenden Desinfizientien hat endlich noch eine große Bedeutung für die Frage der Möglichkeit einer »inneren Antisepsis«, d. h. einer Abtötung von Krankheitserregern in Blut und Geweben des infizierten Organismus. Durch spezifisch wirksame Mittel ist in der That schon jetzt eine erfolgreiche innere Antisepsis bei einer Reihe von Infektionskrankheiten möglich: Chinin bei Malaria, Hg bei Syphilis, — bakterieide Sera bei menschlicher und Rinderpest u. s. w.; dagegen sind die bisher bekannten allgemein wirksamen Antiseptica (insbesondere die Metallsalze und Phenolderivate) für diesen Zweck unverwendbar, da sie auf tierische Zellen weit stärker giftig wirken als auf Bakterien.

Dieses letztere Verhältnis der »relativen Giftigkeit« hat Behring[1a] zahlenmäßig in folgender Weise ausgedrückt; für Karbolsäure z. B. ist die tödliche Dosis für höhere Tiere bereits bei einer Dosis von 1 : 3000 Körper-

gewicht erreicht, — während Entwicklungshemmung von Milzbrandbazillen im Blutserum erst bei einem Verhältnis von 1 : 500 eintritt; also ist die Karbolsäure 6mal giftiger für die Tierkörper als für den Milzbrandbacillus. In der That ergaben die Versuche von R. KOCH[6] (S. 81), LÖTE[46], BAUMGARTEN & WASHBOURN[47] vollständig negative Resultate betr. innerer Antisepsis bei Milzbrand; immerhin ist es BEHRING[1a] einige Male gelungen, infizierte Kaninchen dadurch zu retten, dass er unmittelbar vom Zeitpunkt der Infektion ab und während 2—3 Tage fortgesetzt, durch wiederholte intravenöse $AgNO_3$-Injektionen, in ihrem Blut einen Silbergehalt von 1 : 15000 erhielt; doch kam dabei das Leben der Tiere durch Silberintoxikation in äußerste Gefahr. Auch bei Impftuberkulose hatte CORNET[48] mit den verschiedensten Mitteln absolut negative Resultate.

Auch die in den letzten Jahren von BACCELLI als Heilmittel gegen eine Reihe der verschiedensten Infektionen (insbesondere auch Tierkrankheiten) empfohlenen intravenösen Sublimatinjektionen haben sich nicht bewährt (SERAFINI[48a], SPISSU[49]), — (abgesehen natürlich von Syphilis, wo das Hg spezifisch wirkt!). Dasselbe lässt sich heute auch von der seitens CREDÉ[50] inaugurierten Therapie septischer Infektionen mit kolloïdem Silber »Kollargol« (teils als Schmierkur angewandt, teils intravenös injiziert) aussagen; nach der unter R. PFEIFFERS Leitung seitens E. COHN[51] ausgeführten Prüfung (daselbst Litteratur) in vitro und im Tierkörper steht fest: erstens, dass dem kolloïden Silber zwar ein ausgesprochenes entwicklungshemmendes Vermögen (Grenzwert für Staphylococc. pyog. aur. schon bei 1 : 5000 in Blutserum), aber nur ein sehr geringer keimtötender Wert zukommt (Staphylokokken in destilliertem Wasser bei Ag-Gehalt von 1 : 100 erst in 10 Std. abgetötet!); zweitens, dass das Kollargol schon 45 Min. nach seiner Einführung in die Blutbahn im kreisenden Blut nicht mehr nachweisbar ist, sondern rasch in den Organen in Form eines unlöslichen, jeder antibakteriellen Wirksamkeit entbehrenden Niederschlags abgelagert wird. — Eine richtige Vorstellung von der Schwierigkeit innerer Antisepsis kann man sich machen, wenn man sieht, wie schwierig es schon ist, am infizierten Organismus eine lokale desinfizierende Wirkung mit einer gewissen Tiefenwirkung zu erreichen; immerhin sind auch hier positive Erfolge zu verzeichnen, wie z. B. die Ag-Behandlung der Gonorrhoe, die lokale Diphtherie-Therapie nach LÖFFLER[52] (durch eine Mischung von 4% Eisenchlorid mit Alkohol und Toluol; die Mischung tötet dicke Kulturschichten von Diphtheriebazillen binnen 5 Sekunden ab!), sowie die Heilversuche BOERS[53] an diphtherieinfizierten Meerschweinchen vermittelst Jodtrichlorid, Auronatrium chlorat. u. s. w. Dagegen ist z. B. bis jetzt auf dem Gebiete der Darmdesinfektion trotz zahlreicher Versuche kein nennenswerter Erfolg erzielt worden (ESCHERICH[54], STERN[55]). Ueber Händedesinfektion vergl. das betr. Kapitel im Abschnitt »Desinfektionspraxis«.

Litteratur.

[1a] BEHRING, Bekämpfung d. Infektionskrankheiten. Leipzig 1894. — [1b] Ders., Centralbl. f. Bakt., 1888, Nr. 1. — [1c] Ders., Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 29. — [1d] Ders., Ztschr. f. Hyg., Bd. 9, S. 403. — [2a] PAUL & KRÖNIG, Ztschr. f. physikal. Chem., Bd. 21, S. 3, 1896; Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, S. 1, 1897. — [2b] Dies., Münch. med. Woch., 1895, Nr. 12. — [3] KOSSIAKOFF, Ann. Past., 1887, p. 465. — [4] TRAMBUSTI (Lo Speriment., 1892, p. 29). — [5] DANYSCZ, Ann. Past., 1900, Nr. 10. — [6] R. KOCH, Mitt. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 1, S. 234. — [7] v. ESMARCH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 5, S. 667, 1888. — [8] OTSUKI, Diss. Halle 1899. — [9] DANNAPPEL, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, S. 841, 1900. — [10] C. FRÄNKEL, Ztschr. f. Hyg., Bd. 6, S. 524, 1889. — [11] R. WEIL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, Nr. 13/14, 1901. — [12a] GEPPERT, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 11. — [12b] Ders., ebd., 1889, Nr. 36/37. — [12c] Ders., Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 25, 32, 37. — [13] BOER, Ztschr. f. Hyg.,

Bd. 9, S. 472, 1891. — [14] Gruber, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 11, Nr. 3/4, 1891. — [15] Ficker, Ztschr. f. Hyg., Bd. 29, 1899. — [16] Baumgarten, Baumg. Jahresber., 1897, S. 990f. Fußnote. — [17] Th. Paul, »Entwurf z. einheitl. Wertbestimmung chem. Desinfektionsmittel«. Berlin (Springer) 1901. — [18] Schäffer, Ztschr. f. Hyg., Bd. 16, S. 173. — [19] Paul & Sarwey, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 12; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, S. 761 u. Bd. 29, S. 152. — [20] S. Fränkel, »Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chem. Aufbau u. Wirkung«. Berlin (Springer) 1901. — [21] Ikeda, bei Paul & Krönig[2a], S. 95ff. — [21] Scheurlen & Spiro, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 4. — [23] Spiro & Bruns, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 41, S. 355, 1899. — [24] Scheurlen, ebd., Bd. 37, S. 74, 1895. — [25] Wiardi Beckmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, Nr. 16/17, 1896. — [26] Römer, Münch. med. Woch., 1898, Nr. 10. — [27] Ceppi, ref. Baumg. Jahresber., 1893, S. 557. — [28] Lenti, Ann. Instit. d'Igien., Roma, vol. 3, p. 518. — [29] Gottstein, Therap. Monatsh., 1889, März. — [30] Breslauer, Ztschr. f. Hyg., Bd. 20, S. 165. — [31] Scheurlen, Arch. f. Hyg., Bd. 25, S. 373. — [32] v. Wunschheim, ebd., Bd. 39, Nr. 2, 1900. — [33] Laplace, Deutsche med. Woch., 1887, S. 866. — [34] Henle, Arch. f. Hyg., Bd. 9, S. 192. — [35] Nocht, Ztschr. f. Hyg., Bd. 7, S. 521. — [36] Heider, Arch. f. Hyg., Bd. 15, S. 341. — [37] Vrijheid, ref. Baumg. Jahresber., 1896, S. 819. — [38] v. Esmarch, Hyg. Rundsch., 1902, Nr. 19. — [39] Kokubo, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, Nr. 3. — [40] Weyland, ebd., Bd. 21, S. 799, 1897. — [41] Rubner, Hyg. Rundsch., 1899, Nr. 7. — [42] Lewith, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 26, S. 641, 1890. — [43] Haas, Prag. med. Woch., 1876, Nr. 34/36. — [44] Mann, Ann. Past., 1894, p. 785. — [45] Rothert, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, S. 38. — [46] Löte, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, S. 189, 1887. — [47] Baumgarten & Washbourn, ebd., Bd. 5, Nr. 4, 1889. — [48] Cornet, Ztschr. f. Hyg., Bd. 5, S. 98, 1888. — [48a] Serafini, Rif. med., 1902, vol. 2, Nr. 4/5. — [49] Spissu, ebd., Nr. 9. — [50] Credé, Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 37. — [51] E. Cohn, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. (Orig.), Bd. 32, Nr. 10/11, 1902. — [52] Löffler, Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 10; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, S. 955, 1895. — [53] Boer, Ztschr. f. Hyg., Bd. 11, S. 154, 1891. — [54] Escherich, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, Nr. 21, 1887. — [55] R. Stern, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, S. 88, 1892. — Ders., »Internat. Beitr. z. inn. Med. Zum 70. Geburtstage v. E. v. Leyden«, Bd. 1, S. 581. Berlin (Hirschwald) 1902.

II. Physikalische Desinfizientien.

1. Die Resistenz der Bakterien gegen Austrocknen hat schon im ersten Band dieses Handbuchs S. 167f., im Zusammenhang mit der Frage der Verstäubbarkeit lebender Keime ihre Behandlung gefunden. Litteratur bei Ficker[1].

2. Ebenso wie das Austrocknen spielt auch das Licht in der Natur eine sehr bedeutende Rolle bezüglich der Vernichtung von Bakterien, und diesen beiden Faktoren vereint erliegen wohl schließlich die meisten Keime in einiger Zeit. Die Schädigung von Bakterien durch Licht wurde zuerst von Downes & Blunt[2] in Faulflüssigkeiten beobachtet, sodann (um aus der Litteratur nur die auf pathogene Keime bezüglichen Resultate herauszugreifen) von Arloing[3] für Milzbrandbazillen und -sporen, von Buchner[4] und Janowski[8] für Typhus- und Colibazillen, sowie Choleravibrionen, von R. Koch[5], Migneco[6] und Jousset[7] für den Tuberkelbacillus festgestellt. Eingehende Litteraturverzeichnisse bei Raum[9] und Dieudonné[10]. Unter den Bedingungen der Lichtwirkung ist in erster Linie die Intensität des Lichtes zu nennen; direktes Sonnenlicht wirkt viel stärker als diffuses Tageslicht und bewirkt oft schon nach 2stündiger Besonnung vollständige Abtötung (Kruse[11]); diffuses Tageslicht schädigt einige Arten, z. B. Tuberkelbazillen, erst nach tagelanger Exposition. Elektrisches Bogenlicht wirkt gleichfalls langsamer als direkte Besonnung (Buchner & Minck[12], Santori[13], Geisler[14], Chmelewsky[15]). Es ist nicht angängig, die durch das Licht hervorgerufene Bakterienschädigung auf die begleitende Temperaturerhöhung zu beziehen; mag letzteres Moment auch im gleichen Sinne mitwirken, — so ist doch die baktericide Wirkung des Lichtes erhalten, wenn dasselbe durch

Absorption in einer dicken Wasserschicht oder Alaunlösung sämtlicher begleitender dunkler Wärmestrahlen beraubt war (DIEUDONNÉ[10], BUCHNER[12]); letzterer Autor fand, dass im Flusswasser die Wirkung des Sonnenlichts bis zu 1,6 m Tiefe ungeschwächt und bis 3 m Tiefe noch eben merklich sich fortsetzt; wahrscheinlich spielt auch das Licht in der sog. »Selbstreinigung der Flüsse« (vergl. Bd. I, S. 188) eine erhebliche Rolle. Alle Beobachter sind darüber einig, dass die ultraroten, roten und gelben Strahlen des Spectrums ganz unwirksam sind und dass die Wirkung hauptsächlich den am stärksten brechbaren ultravioletten Strahlen zukommt. Sehr viel ultraviolette Strahlen werden durch Funkenentladung hochgespannter Induktionsströme erzeugt (besonders bei Verwendung von Aluminium-Elektroden, nach GÖRL[16]); solches Licht hat stark baktericide Eigenschaften (STREBEL[17]); ebenso das sog. »Eisenlicht«, d. h. elektrisches Bogenlicht mit Verwendung von Eisenelektroden (CHATIN & NICOLAN[17a]). Auch das von (vorher belichtetem) Schwefelstrontium ausgestrahlte Phosphoreszenzlicht wirkt baktericid; ROTH[18] fand verschiedene Krankheitserreger nach 7—8stündiger Exposition abgetötet. Ein beschleunigender Einfluss der Belichtung auf das Absterben (zwar nicht von Bakterien, aber von Paramäcien) in fluoreszierenden Lösungen ist gleichfalls festgestellt (RAAB[19], ULLMANN[20]), und zwar scheint nicht das Fluoreszenzlicht als solches, sondern vielmehr die bei der Erregung desselben vorgehenden molekularen Veränderungen das Wirksame zu sein. — Der Einfluss des Substrats äußert sich in mannigfaltiger Weise; nach LEDOUX-LEBARD[21] werden Diphtheriebazillen in Wasser stärker beeinflusst als in Bouillon; über quantitativ verschiedene Resultate, je nach den speziellen Versuchsbedingungen vergl. bei GEHRKE[22].

Für das Verständnis der baktericiden Wirksamkeit des Lichts ist die Thatsache von Bedeutung, dass auch in sterilen Nährsubstraten bei Belichtung photochemische Veränderungen erfolgen, die sich in einer deutlichen Entwicklungshemmung gegenüber nachträglicher Aussaat (auch wenn letztere vollständig im Dunkeln gehalten wird) dokumentieren; KRUSE[11] fand die Entwicklungshemmung von ungefähr dem gleichen Grade, wie die durch einen $^1/_4$proz. Karbolsäurezusatz bedingte. Was die Natur der dabei entstandenen bakterienfeindlichen Stoffe anlangt, so kommen wahrscheinlich, je nach den Versuchsbedingungen sehr verschiedene Arten von chemischen Körpern in Betracht. DUCLAUX[23] sah in belichteter Raulinscher Flüssigkeit aus Weinsteinsäure Formaldehyd entstehen; KRUSE[11] konstatiert, dass in den gebräuchlichen Nährmedien die in Rede stehenden (hitzebeständigen!) Stoffe nur aus eiweißähnlichen Körpern (Pepton und dergl.) entstehen und dass zu ihrer Bildung die Anwesenheit freien Sauerstoffs erforderlich sei. Bei Sauerstoffabschluss ist die bakterienschädigende Wirksamkeit des Lichtes stark vermindert (ROUX[26], MOMONT[27], DIEUDONNÉ[10], TIZZONI & CATTANI[28], WESBROOK[29], KEDZIOR[30]). Mit diesen Thatsachen stimmt die Beobachtung von RICHARDSON[24] und DIEUDONNÉ[10] (S. 537) überein, wonach in belichteten organischen Substraten bei Luftzutritt Wasserstoffsuperoxyd entsteht; nach NOVY & FREER[25] entstehen auch organische Peroxyde; alle diese Körper äußern (zum Teil sogar recht starke) baktericide Wirkungen und sind daher wohl geeignet, zur Erklärung des schädigenden Einflusses des Lichtes auf Bakterien herangezogen zu werden. Doch kommt dasselbe nicht etwa ausschließlich auf indirektem Wege, durch photochemische Veränderung des Substrats zustande; auch vom Nährsubstrat abgehobene und angetrocknete Bakterien werden durch Belichtung getötet (WARD[31], KRUSE[11]) und zwar im trockenen Zustand schwieriger als im feuchten (MOMONT[27]); ferner tritt bei gleicher Dauer der Belichtung eine viel inten-

sivere Schädigung ein, wenn die ausgewachsene Kultur exponiert wird, als wenn zunächst das Substrat für sich allein belichtet und dann allein besäet wird. —

Was die praktischen Konsequenzen der Erkenntnis der baktericiden Wirkung des Lichtes anlangt, so macht sie in erster Linie die längst bekannte Thatsache verständlich, dass sich die Krankheitserreger in der unbelebten Natur am besten in dunklen geschlossenen Räumen, im Innern von Wäschebündeln u. s. w. halten, während sie bei Zutritt von Licht und Luft rasch unterliegen. Auch kann man unter Umständen (besonders unter primitiven Verhältnissen und in heißen Klimaten, wo die Sonnenwirkung eine sehr energische ist) von der »Sonnendesinfektion« sehr wohl auch praktischen Gebrauch machen; doch muss man sich immer bewusst bleiben, dass die desinfizierende Wirkung sich nur auf die oberflächlichsten Schichten der Objekte beschränkt und in die Tiefe derselben gar nicht eindringt (v. Esmarch [32]). — Auch zu therapeutischen Zwecken am Menschen hat die Belichtung in letzter Zeit weite Anwendung gefunden, insbesondere gegenüber oberflächlichen Prozessen (Lupus u. s. w.); vergl. über die Prinzipien der Finsenschen Lichtbehandlung bei Bie [33]. Indessen erscheint es doch recht fraglich, ob die beobachteten (unzweifelhaften) günstigen klinischen Erfolge auf bakterieide Wirkung des Lichts, oder nicht vielmehr auf Gewebsreiz zurückzuführen ist; wenigstens konnte v. Drigalski [34] konstatieren, dass milzbrandinfizierte Mäuse unter Bestrahlung seitens einer Glühlampe sogar eher starben als die Kontrolltiere; auch bei einer menschlichen Infektionskrankheit, der Variola, ist ja der Einfluss der chemisch wirksamen Lichtstrahlen ein entschieden ungünstiger, während in rotem (chemisch unwirksamen!) Licht die Vereiterung der Pusteln vermieden wird und die Heilung viel rascher von statten geht.

3. Röntgenstrahlen fanden Mink [35], Wittlin [36], Blaise & Sambuc [37], Zeit [38] vollständig wirkungslos, letzterer Autor selbst bei einer Exposition von 48stündiger Dauer und einem Abstand der Röhre von nur 20 mm. Demgegenüber stehen die positiven Erfolge von Rieder [39a], der schon nach einer Einwirkung von nur 20—30 Minuten (und bei Ausschluss aller sekundär wirksamen Momente) auf Aussaaten von Choleravibrionen und Colibazillen Entwicklungshemmung und sogar Abtötung zustande kommen sah; ausgewachsene Kulturen seien viel resistenter. Auch das Lyssavirus wird durch einstündige Einwirkung von Röntgenstrahlen abgeschwächt (Frantzius [40]). — Jedenfalls kommen auch hier die am Menschen beobachteten Heilerfolge nach Anwendung von Röntgenstrahlen bei oberflächlichen infektiösen Prozessen nicht auf Rechnung baktericider Wirkung, sondern vielmehr von Gewebsreizung. — Im Tierversuch konnte Rieder [39b] keinerlei günstigen Einfluss der Bestrahlung auf Allgemeininfektionen (Eiterkokken, Milzbrand) feststellen, im Gegenteil schien die Bestrahlung die Tiere sogar ungünstig zu beeinflussen. Dagegen schienen lokale tuberkulöse Prozesse an der Impfstelle durch die Bestrahlung im Fortschreiten gehindert zu werden.

Die Radiumstrahlen üben in unmittelbarer Nähe der wirksamen Substanz (bis zu wenigen Centimeter Entfernung) entwicklungshemmenden Einfluss auf Bakterien aus und vermögen sogar bei 3tägiger Einwirkung Milzbrandsporen abzutöten, wobei der Einfluss aller in Betracht kommenden sekundären Momente durch Kontrollversuche ausgeschlossen wurde (R. Pfeiffer & Friedberger [41], Aschkinass & Caspari [42], Hoffmann [42a]); doch kommt diese antibakterielle Wirkung nur der leicht-absorbierbaren Gruppe dieser

Strahlen zu, während die schwer-absorbierbaren Strahlen derselben Gruppe (die ja bekanntlich noch durch dicke Metallplatten hindurchgehen!) keinerlei Einfluss auf Bakterien auszuüben vermögen. Auch hier erscheint also vorläufig, wegen des Mangels einer Tiefenwirkung, die therapeutische Anwendung bei menschlichen Infektionen ausgeschlossen.

4. Die Einwirkung elektrischer Ströme auf Bakterien hat gleichfalls bis jetzt zu keinen greifbaren Erfolgen geführt, wenigstens soweit es sich um direkte Wirkungen des Stromes handelt und indirekte Wirkungen (Elektrolyse, Erwärmung, Ozon) ausgeschlossen sind. Thiele & Wolf[43], sowie Zeit[38] sprechen dem elektrischen Strom als solchen (ob Gleich- oder Wechselstrom) jede antibakterielle Wirkung ab; dagegen beobachtete Krüger[14] (für konstanten Strom), sowie Heller[45] (für Induktionsstrom) gewisse entwicklungshemmende Wirkungen. Ferner konstatierten d'Arsonval & Charrin[46] Abschwächung, Spilker & Gottstein[47] sogar Abtötung von Kulturen im elektrischen Felde, d. h. im Innern eines Solenoïds, durch welches ein starker Strom von hoher Frequenzzahl (bis 800000 Oszillationen pro Sekunde) geleitet wurde; vergl. Kritisches und Polemik bei Friedenthal[48] und Gottstein[49]. — Beobachtungen über baktericide Wirkung galvanischer Ströme in Nährlösungen (Cohn & Mendelssohn[50], Apostoli & Laquerrière[51], Prochownik & Späth[52]) sind auf elektrolytische Wirkungen des Stromes zu beziehen; nur die Anode ist wirksam, durch das daselbst (bei der Elektrolyse von Chloriden) freiwerdende Chlor bezw. unterchlorigsaure Salz. Auch sind mehrfache Versuche gemacht worden, die elektrolytische Wirkung des Stroms zur Desinfektion bezw. Sterilisation von Abwässern und Gebrauchswasser zu verwenden (Fermi[53], Oppermann[54]), ohne dass jedoch bis jetzt das Verfahren im Großen zur Anwendung gelangt wäre; für diesen Zweck scheinen sich am besten eiserne Elektroden zu eignen; übrigens kommt die (in der That recht beträchtliche) Keimverminderung zum großen Teil einfach durch mechanisches Niederreißen der Bakterien mit den bei der Elektrolyse gebildeten voluminösen Niederschlägen zustande.

5. Ganz aussichtslos sind die Versuche, Bakterien durch Drucksteigerung zu schädigen: Certes[55] und Krause[56] sahen sporenfreie Milzbrandbazillen (letzterer Autor auch Tuberkelbazillen) selbst nach 24stündiger Einwirkung eines Druckes von 500—600 Atmosphären völlig ungeschädigt bleiben; nach Roger[57] erwies sich sogar ein Druck von 1000 Atmosphären als wirkungslos, und erst bei 2—3000 Atmosphären war eine gewisse (aber noch immer unvollständige) Wirkung auf Erysipelstreptokokken und sporenfreie Milzbrandbazillen zu konstatieren, während z. B. Staphylococc. pyog. aureus selbst bei diesen extremen Druckwirkungen völlig intakt blieb. — Auch die Angabe von d'Arsonval & Charrin[46b], dass in CO_2 unter 50 Atmosphären Druck der Bac. pyocyan. binnen 6—23 Stunden absterbe, konnten Sabrazès & Bazin[58] und Schäffer & Freudenreich[59] bei Nachprüfung an anderen Arten nicht bestätigen.

Was den Einfluss mechanischer Erschütterungen auf Bakterien anlangt, so bleibt eine ruhige fließende Bewegung (Hoppe-Seyler[60]) sowie mäßiges Schütteln (Gärtner[61], Leone[62]) ziemlich indifferent; ein geringes Maß mechanischer Erschütterung ist sogar für die Entwicklung mancher Bakterien förderlich (Meltzer[64], Tumas[63]). Intensives lange fortgesetztes Schütteln hingegen bewirkt Entwicklungshemmung, bei tagelanger Einwirkung sogar Abtötung (Horvath[65], Reinke[66]); letzterer Autor fand auch starke Schallwellen, die durch die Nährmedien hindurchgeleitet wurden, in demselben Sinne wirksam. Die Bakterienleiber werden durch starkes Schütteln nicht

etwa nur in grobe Trümmer zerstückt, sondern zu feinsten Detritus zermalmt (Meltzer[63]). Sehr bemerkenswert ist endlich noch das differente Verhalten verschiedener Arten (Meltzer[63], B. Schmidt[67]); letzterer Autor fand Eiterkokken sehr vulnerabel, während der Typhusbacillus bei der gleichen Behandlung intakt blieb.

6. Auch gegen Kälte sind die Bakterien sehr widerstandsfähig. Selbstverständlich tritt vollständige Entwicklungshemmung ein, sobald die Temperatur unter das zum Wachstum erforderliche Minimum (vergl. unter »Lebensbedingungen« Bd. I S. 72) sinkt; diese Thatsache findet ihre praktische Verwertung zur Konservierung von Nahrungsmitteln, sowohl im Kleinen im Haushalt als im Großen zum überseeischen Transport von gefrorenem Fleisch, Eismilch u. s. w. Die Bakterien verharren dann in einem Zustand latenten Lebens, in dem sie nicht nur keinerlei Schädigung erfahren, sondern sogar besonders gut ihre Virulenz konservieren; vergl. betr. Milzbrandsporen bei Krönig & Paul (l. c.); betr. Streptokokken bei Petruschky[68], betr. Diphtheriebazillen bei Abel[70], betr. Choleravibrio bei E. Gotschlich & Weigang[69]. — Aber auch bei Temperaturen unter dem Gefrierpunkt, ja trotz häufig wiederholtem Gefrierenlassen und Wiederauftauen behalten die Bakterien sehr lange ihre Lebensfähigkeit und Virulenz. Für die wichtigsten Infektionserreger ist nachgewiesen, dass sie bei wochen- und selbst monatelang anhaltender Winterkälte (bis unter — 30° C) im Freien ohne Schädigung überwintern können. Vergl. betr. Choleravibrio bei Uffelmann[71], Raptschewski[72], Wnukow[73], Kasansky[74a]; (letzterer Autor konstatiert eine Resistenz von 3—4 Monaten gegen russische Winterkälte); die seitens mancher anderer Autoren beobachteten geringeren Resistenzwerte (Renk[75], Finkelnburg[76], Abel[77], Karschinski[78]) erklären sich wohl aus individuellen Differenzen der einzelnen Kulturen; ältere, jahrelang fortgezüchtete Kulturen sind weniger widerstandsfähig als frische, — Choleravibrionen in Bouillon sind widerstandsfähiger als in Wasser oder gar Faeces (Weiss[79]). Typhuskulturen fanden Pack[80] und Brehme[85] gefroren noch nach $9^1/_2$ Monaten lebend (letzterer Autor sogar nach 40maligem Auftauen und Wiedergefrierenlassen binnen 32 Stunden!); Ruhrbazillen erhielten sich mindestens 2 Monate (Schmidt[81]); Diphtheriebazillen 2—3 Monate (Abel[69]), Tuberkelbazillen in tuberkulösen Lungen bis zu 4 Monaten (Cadéac & Malet[82], vergl. auch bei Galtier[83]); sporenfreie Milzbrandbazillen sah Klepzoff[84] nach 12 Tagen ununterbrochener Einwirkung einer mittleren Temperatur von — 27° C ungeschädigt; Pestbazillen ertrugen 3—4 Monate hindurch eine solche Kälte (Kasansky[74b]). — Aber selbst die exzessiv niedrigsten Temperaturen, die sich heutzutage künstlich erzeugen lassen, insbesondere durch flüssige Luft (— 190°) schädigen pathogene Keime (Staphylokokken, Milzbrandsporen, Diphtherie- und Typhusbazillen) auch noch nach stundenlanger Einwirkung nicht (White[86], Allen Macfadyen[87], J. Meyer[88], Ravenel[89], Belli[90]); ältere Litteratur siehe in C. Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl., Bd. I, S. 441.

7. Unter allen physikalischen Agentien kommt der mächtigste antibakterielle Effekt der Einwirkung höherer Temperaturen zu, und die Erhitzung wird in der That auch in der Desinfektionspraxis in weitestem Umfang angewendet. Was zunächst die vegetativen Formen anlangt, so ist schon in Bd. I, S. 72 dieses Handbuchs auseinandergesetzt worden, dass jede Erhöhung der Temperatur über das Optimum die Entwicklung verlangsamt und jede Erhöhung über das Maximum das Wachstum vollständig sistiert. Zwischen dieser Entwicklungshemmung oberhalb des Temperaturmaximums einerseits und dem latenten Leben

unterhalb des Minimums andererseits besteht aber trotz äußerlicher Aehnlichkeit ein prinzipieller Gegensatz; während im latenten Leben die Kräfte nur schlummern und der Bestand des Lebens sehr lange Zeit völlig intakt erhalten werden kann, ist umgekehrt die Entwicklungshemmung oberhalb des Temperaturmaximums durch ein Ueberhandnehmen der Selbstzersetzungsvorgänge im lebenden Plasma bedingt, demgegenüber die Assimilation nicht mehr Schritt zu halten vermag. Aus diesem Grunde vermag ein Bakterium sich oberhalb des Temperaturmaximums nicht lange lebensfähig zu erhalten, und die Erwärmung wirkt um so rascher deletär je höher sie ist. Vergl. spezielle Angaben betr. der Resistenz der einzelnen Arten gegenüber Temperaturerhöhung in den speziellen Kapiteln bei jedem einzelnen Mikroben; im allgemeinen werden vegetative Formen im feuchten Zustand bezw. in Nährflüssigkeit durch 10—15 Minuten dauernde Einwirkung von Temperaturen von 50—60° vernichtet. Tuberkelbazillen sind etwas widerstandsfähiger, werden aber in Milch nach Hesse[91] bei 60° in 15 Minuten sicher getötet; vergl. Litteratur über letzteren Gegenstand bei Barthel & Stenström[92], Levy & Bruns[93] sowie betr. »Pasteurisierung« im Abschn. »Spezielle Prophylaxe«, S. 170. — Die Angaben verschiedener Autoren über die Resistenz desselben Mikroben variieren oft sehr erheblich; vergl. bei M. Neisser[94] eine Zusammenstellung verschiedener den Typhusbacillus betr. Daten. Abgesehen von Rassendifferenzen zwischen den einzelnen Kulturen, liegt der Grund für die Verschiedenheit der Resultate offenbar in oft ganz geringfügigen Ungleichheiten der Versuchsmethodik; insbesondere hat Ficker[1] auf die Momente hingewiesen, die das Resultat beherrschen: In konzentrierter Aufschwemmung, sowie in Nährlösung ist die Resistenz eine viel größere als in verdünnter Emulsion bezw. in Kochsalzlösung; ältere Individuen sind weniger resistent als jugendliche. — Durch trockene Hitze (sofern die betr. Bakterien das Antrocknen überhaupt vertragen, wie z. B. Eiterkokken, Tuberkelbazillen) werden auch vegetative Formen erst durch $1^1/_2$stündige Einwirkung einer Temperatur von 80° abgetötet (Koch & Wolffhügel[95]). — In geradezu beherrschender Weise macht sich der Unterschied zwischen der Einwirkung trockener und feuchter Hitze geltend gegenüber den so überaus widerstandsfähigen Sporen. Aus den soeben citierten klassischen Untersuchungen von R. Koch & Wolffhügel[95] geht hervor, dass Milzbrandsporen durch trockene heiße Luft bei Temperaturen zwischen 100 und 120° selbst nach mehreren Stunden noch nicht abgetötet werden und dass auch bei 140° ein sicherer Effekt erst nach 3stündiger Einwirkung zu erreichen ist. Dagegen tritt in siedendem Wasser bezw. in gesättigtem Wasserdampf von 100° C die Abtötung derselben Sporen schon nach 1—2 Minuten (höchstens 12 Minuten) ein (R. Koch, Gaffky & Löffler[96], Wolff[97]). Aus dieser fundamentalen Feststellung des Unterschieds in der Wirksamkeit der trockenen heißen Luft einerseits und des gesättigten Dampfes von 100° C andererseits geht ohne weiteres die Unverwendbarkeit der trockenen Hitze und die eminente Brauchbarkeit des Dampfes für die Desinfektionspraxis hervor; die beiden citierten Arbeiten R. Kochs und seiner Mitarbeiter bilden die rationelle Basis für die gesamte moderne Hitzedesinfektion. Alle späteren Versuche haben diese Fundamentalthatsachen bestätigt und auch dem theoretischen Verständnis nähergebracht. Selbstverständlich ist zunächst, dass gespannter gesättigter Dampf (von mehr als 1 Atmosphäre Druck und entsprechend erhöhtem Siedepunkt) eine

noch intensivere Wirkung hervorbringt, als ungespannter gesättigter Dampf von 100°; so fand CHRISTEN[98], dass die resistentesten Sporen gewisser Saprophyten (Erd- und Kartoffelbazillen), die in ungespanntem Dampf von 100° über 16 Stunden standzuhalten vermögen, in gespanntem Dampf von 105—110° in 2—4 Stunden, bei 115° in 30—60 Minuten, bei 120° in 5—15 Minuten, bei 140° in 1 Minute abgetötet werden. Ebenso selbstverständlich ist andererseits, dass dem gesättigten Dampf von niedrigerem Siedepunkte als 100° (durch Sieden unter negativem Druck erhalten) eine geringere desinfizierende Wirkung innewohnen muss als dem gesättigten Dampf von 100°; in der That konstatiert RUBNER[99a], dass Milzbrandsporen, die bei 100° schon in 1 Minute abgetötet wurden, bei 90° erst in 12 Minuten, bei 85° gar noch nicht immer in 1 Stunde vernichtet wurden. — Bisher haben wir nur den Effekt des Variierens der Siedepunkttemperatur (und damit des Dampfdrucks) bei konstanter voller Sättigung des Dampfes betrachtet und gefunden, dass unter diesen Bedingungen der desinfektorische Effekt eine Funktion der Temperatur ist. Nun gilt es, die Wirksamkeit ungesättigten Dampfes zu untersuchen, d. h. eines Dampfes, der in der Volumeinheit eine geringere Anzahl von Wassermolekeln enthält, als er seiner Temperatur nach enthalten müsste, demnach »trockener« ist als gesättigter Dampf und dessen Spannung demgemäß geringer ist, als sie seiner Temperatur nach sein müsste. Solcher ungesättigter Dampf lässt sich leicht durch Ueberhitzung gesättigten Dampfes erzeugen, indem man gewöhnlichen Wasserdampf von 100° durch stark erhitzte Metallrohre gehen lässt; die desinfektorische Wirksamkeit solchen »überhitzten« Dampfes fand v. ESMARCH[100] sehr viel geringer als beim gesättigten Dampf von 100°; die Wirksamkeit erreicht bei 120—130° ihren tiefsten Stand, um dann allmählich wieder anzusteigen und erst bei 150—200° ihre ursprüngliche Höhe wieder zu erreichen, aber bei so hohen Temperaturen wirkt ja freilich auch trockene Luft energisch desinfizierend! Selbstverständlich lässt sich auch überhitzter Dampf von niedrigerem Siedepunkt als 100° herstellen, bei Sieden unter negativem Druck (mittelst Wasserstrahlluftpumpe) und Ueberhitzung des so gewonnenen Dampfes, wie oben angegeben; auch hier fand RUBNER[99b] dieselbe Abnahme der desinfizierenden Wirksamkeit; während z. B. gesättigter Dampf von 95° nur wenig dem gesättigten Dampf von 100° nachgiebt, zeigte Dampf, der durch Sieden bei 95° gewonnen und dann auf 100° überhitzt war, eine 5mal langsamere Wirksamkeit als normaler 100gradiger Wasserdampf. — Mangelhafte Sättigung des Dampfes lässt sich aber, außer durch Ueberhitzung, auch noch auf andere Weise bewirken, nämlich durch Luftbeimengung zum gesättigten Wasserdampf; in dem entstehenden Luft-Dampfgemenge ist gleichfalls selbstverständlich die Anzahl der in der Volumeinheit vorhandenen Wasserdampfmolekeln und somit der Partiardruck des Dampfes (auf den es ja allein ankommt!) geringer als es der Temperatur des Gemenges entsprechend sein müsste. In der That erklärten schon R. KOCH, GAFFKY & LÖFFLER in dieser Weise, dass zuweilen in dem v. NÄGELIschen Dampfkochtopf (der nach dem Prinzip des PAPINschen Topfes konstruiert war) selbst bei $2^1/_2$ Atmosphären Ueberdruck infolge von Luftbeimengung zum Dampf sichere Sterilisation nicht zu erreichen war; nach RUBNER[99b] vertragen Sporen, die im vollgesättigten Dampf von 100° zwischen 1 und 3 Minuten absterben, die Einwirkung eines mit 8,4% Luft gemischten Dampfes volle 3 Minuten,

bei 20% Luftbeimengung bis zu 10 Minuten und bei 37% Luft gar bis über 30 Minuten! Während so die Desinfektionskraft des Dampfes durch Luftbeimengung erheblich herabgesetzt wird, lässt sich umgekehrt die (wie wir gesehen haben, an sich ganz ungenügende) desinfizierende Wirksamkeit der heißen Luft durch Befeuchtung steigern; SCHUMBURG [101] wies nach, dass heiße Luft von 100° Temperatur und 60% relativer Feuchtigkeit sämtliche sporenfreie pathogene Keime, auch Eiterkokken und Tuberkelbazillen (letztere in Sputum!), an Stoffproben angetrocknet, binnen 1 Stunde sicher abtötet.

Alle diese verschiedenen Versuchsreihen sprechen in dem einen Sinne, nämlich, dass die desinfektorische Wirksamkeit der feuchten Hitze ceteris paribus um so größer ist, je mehr man sich dem Zustand vollständiger Sättigung nähert, und andererseits um so geringer wird, je geringer die Sättigung mit Wasserdampf ist und je mehr man sich dem anderen Extrem, der trockenen heißen Luft, annähert. Der Grund für diese außerordentliche Ueberlegenheit feuchter gegenüber trockener Hitze in Bezug auf ihre baktericide Wirksamkeit ist schon oben im theoretischen Teil auseinandergesetzt worden: die Koagulation des Bakterienplasmas, auf welcher in letzter Linie der Desinfektionseffekt beruht, kommt bei um so niedrigerer Temperatur zustande je größer sein Wassergehalt ist, — und die trockenen Bakterienleiber und insbesondere die (fast wasserfreien) Sporen können aus dem umgebenden Medium um so leichter hygroskopisches Wasser aufnehmen je größer die Sättigung desselben, d. h. die Zahl von Wasserdampfmolekeln in der Volumeinheit ist. Die baktericide Wirkung trockener Hitze bei sehr hohen Temperaturgraden (140—200°) hingegen kommt wahrscheinlich geradezu durch Verbrennung zustande, so wie ja auch Wolle und Baumwolle bei diesen Graden schon chemische Zersetzungen erleiden (kenntlich durch Braunfärbung, H_2S-Entwicklung) (RUBNER [99.1]).

Die feuchte Hitze (Dampf) ist nun aber der trockenen heißen Luft nicht allein von diesem bisher allein berücksichtigten biologischen Gesichtspunkte aus (betr. der Einwirkung auf das Bakterien- und Sporenplasma) überlegen, sondern vor allem auch von den rein physikalischen (aber für die Desinfektionspraxis nicht minder bedeutsamen) Gesichtspunkt des Eindringens in die zu desinfizierenden porösen Objekte (Kleiderstoffe). Das höchst mangelhafte Eindringen trockener Wärme in einigermaßen umfangreiche Objekte wurde schon von R. KOCH & WOLFFHÜGEL nachgewiesen; im Innern eines aus 19 wollenen Decken gebildeten Ballens betrug selbst nach nahezu 3stündiger Einwirkung heißer Luft von 130—140° die Temperatur doch nur 35°! Durch mechanische Bewegung der Luft (»Strömen«) wird zwar das Eindringen derselben (selbst in voluminöse Objekte) erheblich befördert, doch nicht in einem für die Desinfektionspraxis ausreichenden Maße (SCHUMBURG [101]). Dagegen dringt bei Anwendung des Dampfes die Hitze rasch bis ins Innere poröser Objekte ein, wobei sich zwei Phasen unterscheiden lassen. Zunächst wird die Luft aus allen Hohlräumen des Desinfektionsgutes durch den Dampf verdrängt, infolge der sehr erheblichen Differenz des spezifischen Gewichtes beider Medien: 1 Liter Luft von 20° wiegt 1,206 g, dagegen 1 Liter Dampf von 500° nur 0,606 g; um diesen Vorgang der Verdrängung der Luft durch den Dampf möglichst zu begünstigen, baut man daher die Desinfektionsapparate so, dass der Dampfeinstrom von oben und der Luftabfluss nach unten erfolgt (GRUBER [105]). Zweitens findet an den Elementarteilen der

Gewebe (Fasern u. s. w.) Kondensation des Dampfes zu Wasser (SAMBUC[102]) statt, und zwar in dem Maße als es zur Erwärmung der Objekte von ihrer bisherigen Temperatur (im Mittel etwa 20°) auf Dampftemperatur bedarf. Das Vorhandensein dieser Kondensation ist direkt nachgewiesen durch in die Desinfektionsobjekte eingelegte trockene Kreide mit Methylenblau (FROSCH & CLARENBACH[103]) resp. trockenes Ferrosulfat-Tanninpulver (TEUSCHER[104]); die Proben sind überall da, wohin die Kondensation gelangt ist, infolge der Befeuchtung gefärbt. Auf diese Weise hat man nachgewiesen, dass die Kondensation in den Desinfektionsobjekten zentripetal in Form einer scharfen Grenzzone fortschreitet; die zur Erreichung des Desinfektionseffekts erforderliche Temperatur findet sich nur da, wo die Kondensationswelle passiert ist, während oft nur wenige Centimeter jenseits der Grenzzone (da, wo noch keine Kondensation erfolgt ist) die Temperatur um mehr als 40° niedriger sein kann.

Nur muss man sich diese »Kondensation« nicht etwa gleichbedeutend mit Ausscheidung tropfbar-flüssigen Wassers, das in den Kapillaren abgelagert werden soll, darstellen (wie das seitens SAMBUC geschehen); das Wasser wird vielmehr von den Objekten in hygroskopischer Form gebunden (RUBNER[99a]) und die Rechnung ergiebt, dass die zur Temperaturerhöhung von Kleiderstoffen von 20 auf 100° erforderliche Menge gebundenen hygroskopischen Wassers etwa nur $^1/_{12}$ bis $^1/_{18}$ derjenigen Wassermenge beträgt, welche die »minimale Wasserkapazität« des betr. Stoffes bezeichnet. Sehr bemerkenswert ist, dass hierbei im Innern trockener hygroskopischer Körper (z. B. Wolle) sehr erhebliche Temperaturerhöhungen, über die Temperatur des Dampfes hinaus (bis 115°, in vorgewärmter Wolle sogar bis 134°) entstehen können, indem durch die hygroskopische Bindung des Wassers selbst Wärme produziert wird (RUBNER[99a]); es kann daher auch bei Anwendung einfachen gesättigten Dampfes von 100° zeitweise im Innern der Objekte »überhitzter« Dampf vorhanden sein. Das Strömen des Dampfes hat nur für die Füllungsdauer und die Luftverdrängung (VOGEL[106]) Bedeutung, nicht aber für den Desinfektionseffekt als solchen (GRUBER[105], FROSCH & CLARENBACH[103], WALZ & WINDSCHEID[107]); ist einmal der Desinfektionsapparat vollständig gefüllt, so kann die Dampfzufuhr auf das zum Ersatz der durch Kondensation beständig eintretenden Dampfverluste erforderliche Maß herabgesetzt werden.

Ueber die Folgerungen, die sich aus dem Gesagten für Bau, Betrieb und Kontrolle von Dampfdesinfektionsapparaten ergeben, vergl. das betr. spezielle Kapitel im Abschn. »Desinfektionspraxis«.

Litteratur.

[1] FICKER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 29, 1899. — [2] DOWNES & BLUNT, Proc. London Royal Soc., Bd. 26, S. 488. — [3] ARLOING, Compt. rend. acad. sc., t. 100 et 101; Arch. d. physiol. norm. et path., t. 7. — [4] BUCHNER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, S. 781, 1891; Bd. 12, S. 217, 1892. — [5] R. KOCH, Verh. d. X. intern. hyg. Kongresses, Berlin 1900, Bd. 1. — [6] MIGNECO, Arch. f. Hyg., Bd. 25, S. 361. — [7] JOUSSET, Sem. méd., 1900, Nr. 45. — [8] JANOWSKI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 8. — [9] RAUM, Ztschr. f. Hyg., Bd. 6. — [10] DIEUDONNÉ, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 9, S. 412. — [11] KRUSE, Ztschr. f. Hyg., Bd. 19, S. 313. — [12] BUCHNER & MINCK, Arch. f. Hyg., Bd. 17, S. 179, 1893. — [13] SANTORI, Ann. Instit. Igien. speriment., Roma 1893, vol. 3, p. 437. — [14] GEISLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, S. 161, 1891. — [15] CHMELEWSKY, ref. ebd., Bd. 16, S. 983, 1894. — [16] GÖRL, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 19. — [17] STREBEL, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 5/6 u. 47. [17a] CHATIN & NICOLAN, Compt. rend. acad. sc., Paris 1903, 19 janv. — [18] ROTH, ref. Hyg. Rundsch., 1901, Nr. 13. — [19] RAAB, Ztschr. f. Biol., 1900, Bd. 39, S. 524. — [20] ULLMANN, Diss. München 1901. — [21] LEDOUX-LEBARD, Arch. de méd.

expér. et path., t. 5, p. 779, 1893. — [22] GEHRKE, Diss. Greifswald 1896. — [23] DUCLAUX, Ann. Past., 1892, p. 592. — [24] RICHARDSON, ref. Ber. d. Dtsch. chem. Gesellschaft, Bd. 26, S. 823. — [25] NOVY & FREER, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, S. 299, 1902. — [26] ROUX, Ann. Past., 1887, p. 445. — [27] MOMONT, ibid., 1892, p. 21. — [28] TIZZONI & CATTANI, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 28, S. 59. — [29] WESBROOK, Journ. of path. and bact., 1894/95, vol. 3, p. 352. — [30] KEDZIOR, Arch. f. Hyg., Bd. 36, S. 323, 1899. — [31] WARD, Proc. London Royal Soc., 1893, p. 23. — [32] v. ESMARCH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 16, Nr. 2, 1895. — [33] BIE, Therapeut. Monatsh., 1900, Jan. — [34] v. DRIGALSKI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, S. 788, 1900. — [36] MINK, Münch. med. Woch., 1896, Nr. 5/9. — [36] WITTLIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, Nr. 21, 1896. — [37] BLAISE & SAMBUC, Compt. rend. soc. biol., 1896, p. 789. — [38] ZEIT, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, Nr. 16, 1902. — [39a] RIEDER, Münch. med. Woch., 1898, Nr. 4 u. 25; ebd., 1902, Nr. 10. — [39b] Ders., ebd., 1899, Nr. 29. — [40] FRANTZIUS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, S. 261, 1897. — [41] R. PFEIFFER & FRIEDBERGER, Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 28. — [42] ASCHKINASS & CASPARI, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., 1901, Bd. 86, S. 603. — [42a] HOFFMANN, Hyg. Rundschau, 1903, Nr. 18 (Litteratur). — [43] THIELE & WOLF, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, S. 650, 1899. — [44] KRÜGER, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 22, S. 191, 1893. — [45] HELLER, ref. Baumg. Jahresber., 1898, S. 796. — [46a] D'ARRSONVAL & CHARRIN, Compt. rend. soc. biol., 1893, p. 467, 764. — [46b] Dies., ref. A. Kochs Jahresbericht f. Gährungsorganismen, 1893, S. 115. — [47] SPILKER & GOTTSTEIN, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, S. 77, 1891. — [48] FRIEDENTHAL, ebd., Bd. 19, S. 319, Bd. 20, S. 505, 1896. — [49] GOTTSTEIN, ebd., Bd. 19, S. 602, 1896. — [50] F. COHN, Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, Bd. 3, S. 141. — [51] APOSTOLI & LAQUERRIÈRE, Compt. rend. acad. sc. Paris, 1890, t. 110, p. 918. — [52] PROCHOWNIK & SPÄTH, Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 26. — [53] A. FERMI, Arch. f. Hyg., 1891, Bd. 8, S. 206. — [54] OPPERMANN, Hyg. Rundsch., 1894, Nr. 19 (daselbst Litteratur!). — [55] CERTES, Compt. rend. acad. sc. Paris, t. 99, p. 385. — [56] KRAUSE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Bd. 31, Nr. 14, 1902. — [57] ROGER, Compt. rend. acad. sc. Paris, 1894, 3 Déc.; Arch. d. physiol., 1894, Nr. 1. — [58] SABRAZÈS & BAZIN, ref. A. Kochs Jahresber. f. Gährungsorganismen, 1893, S. 34. — [59] SCHÄFFER & FREUDENREICH, ref. Baumg. Jahresber., 1892, S. 502. — [60] HOPPE-SEYLER, Ueb. d. Einwirkung d. Sauerstoffs auf Gärungen, 1881. — [61] GÄRTNER, Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1. — [62] LEONE, ref. Ann. Past., 1892, p. 56. — [63] TUMAS, ref. ebd. — [64] MELTZER, Ztschr. f. Biol., Bd. 30, S. 464. — [65] HORVATH, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 17. — [66] REINKE, ebd., Bd. 23. — [67] B. SCHMIDT, Arch. f. Hyg., Bd. 13, S. 247. — [68] PETRUSCHKY, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, S. 551, 1895. — [69] E. GOTSCHLICH & WEIGANG, Ztschr. f. Hyg., Bd. 20, 1895. — [70] ABEL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, S. 545. — [71] UFFELMANN, Berl. klin. Woch., 1893, Nr. 7. — [72] RAPTSCHEWSKI, [73] WNUKOW, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, S. 185, 1895. — [74a] KASANSKY, ebd., S. 184. — [74b] Ders., ebd., Bd. 25, S. 122, 1899. — [75] RENK, Fortschr. d. Med., 1893, Nr. 10. — [76] FINKELNBURG, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, Nr. 4. — [77] ABEL, ebd., Bd. 14, Nr. 6. — [78] KARSCHINSKI, ref. ebd., Bd. 17, S. 185. — [79] WEISS, Ztschr. f. Hyg., Bd. 18, S. 492. — [80] PARK, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, S. 444, 1901. — [81] SCHMIDT, ebd., Bd. 31, S. 522, 1902. — [82] CADÉAC & MALET, cit. n. STERNBERG, A Manual of Bact. New-York 1892, p. 145. — [83] GALTIER, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, S. 292. — [84] KLEPZOFF, ebd., S. 289, 1895. — [85] BREHME, Arch. f. Hyg., Bd. 40, Nr. 4, 1901. — [86] WHITE, Med. Record New-York 1899. — [87] ALLEN MACFADYEN, Lancet 1900. — [88] J. MEYER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, S. 594, 1900. — [89] RAVENEL, ref. ebd., S. 751. — [90] BELLI, Rif. med., 1901, Nr. 59. — [91] HESSE, Ztschr. f. Hyg., Bd. 34, S. 346, 1900. — [92] BARTHEL & STENSTRÖM, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, S. 429, 1901. — [93] LEVY & BRUNS, Hyg. Rundsch., 1901, Nr. 14. — [94] M. NEISSER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 20, S. 308, 1896. — [95] R. KOCH & WOLFFHÜGEL, Mitt. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, S. 301, 1882. — [96] R. KOCH, GAFFKY & LÖFFLER, ebd., S. 322. — [97] WOLFF, Virch. Arch., Bd. 102, S. 81, 1885. — [98] CHRISTEN, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, S. 498, 1893. — [99a] RUBNER, Hyg. Rundsch., 1898, Nr. 15. — [99b] Ders., ebd., 1899, Nr. 7. — [100] v. ESMARCH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 4. — [101] SCHUMBURG, ebd., Bd. 41, S. 167, 1902. — [102] SAMBUC, Rev. d'hyg., 1885. — [103] FROSCH & CLARENBACH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 9, S. 183, 1890. — [104] TEUSCHER, ebd., Bd. 9, S. 492. — [105] GRUBER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3, S. 634, 1888. — [106] VOGEL, Ztschr. f. Hyg., Bd. 19, S. 291, 1895. — [107] WALZ & WINDSCHEID, ref. Baumg. Jahresber., 1887, S. 486.

III. Chemische Desinfizientien.

Behufs spezieller Betrachtung ordnen wir die überaus große Anzahl der chemischen Desinfizientien in Haupt- und Unterabteilungen, und zwar soweit als möglich nach ihrer chemischen Zusammengehörigkeit. Indessen lässt sich diese Einteilung nicht immer durchführen, und müssen manche Gruppen chemisch ungleichartiger Körper (z. B. die der gasförmigen Desinfizientien, die wir im folgenden allenthalben aus den betr. chemischen Gruppen ausscheiden und am Schluss in einem eigenen Kapitel zusammen abhandeln) nach Maßgabe besonders charakteristischer gemeinsamer Eigentümlichkeiten ihrer Wirksamkeit zusammengefasst werden.

1. Gediegene Metalle.

Die merkwürdige Thatsache, dass manche Metalle als solche eine entwicklungshemmende Wirkung auf Bakterien ausüben, wurde zuerst von Miller[1] an einigen Goldpräparaten, die in der Zahnfüllungstechnik Anwendung finden, beobachtet. Behring[2] konstatierte, dass in einem gewissen Umkreis um ein in einer gleichmäßig besäten Gelatineplatte gelegenes Metallstückchen das Wachstum gewisser Arten (Diphtherie- und Milzbrandbazillen, sowie Pyocyaneus) völlig ausbleibt, während andere Arten nur mäßig (Choleravibrio) oder gar nicht gehindert werden (Typhus- und Rotzbazillen). Die entwicklungshemmende Wirkung bleibt bestehen auch wenn das Metallstückchen entfernt wird; dies spricht dafür, dass geringe Mengen des Metalls im Nährboden aufgelöst werden. Credé[3] konnte direkt konstatieren, dass dünne Silberplättchen sowohl auf eiternden Wunden als auf mit Staphylokokken besäten Agarplatten binnen weniger Tage verschwinden und dass das Silber in Form seines milchsauren Salzes gelöst wurde. In welcher Form die »Auflösung« des chemisch so überaus schwer angreifbaren Goldes vor sich geht, ist vorläufig ganz unklar. Jedenfalls genügen schon ganz minimale Metallmengen, die sich sonst jedem anderen chemischen Nachweis entziehen, zur Hervorbringung der antibakteriellen Wirkung; vergl. bei Ficker[4] über die »oligodynamische« Wirkung des Kupfers, die noch in Verdünnungen von 1 : 50 Millionen sehr deutlich bemerkbar war und die den Glaswänden der einmal benutzten Gefäße außerordentlich hartnäckig und trotz mehrfacher energischer Spülung anhaftet. — Versuche über die Wirksamkeit anderer gediegener Metalle vergl. noch bei Thiele & Wolf[5] und Brochniowsky[6], wobei jedoch in den Angaben verschiedener Autoren betr. desselben Metalls öfters Widersprüche vorkommen. Sehr bemerkenswert ist (Thiele & Wolf[5]), dass die Wirksamkeit eines und desselben Metalls (Ag) sich erhöht, wenn man dasselbe mit elektronegativen Metallen (Pd, Pt, Au) oder Kohle außerhalb des Nährbodens elektrisch-leitend verbindet, — und umgekehrt aufgehoben wird, wenn die Verbindung mit dem nur wenig stärker elektropositiven Palladium-Wasserstoff oder Kupfer erfolgt; andererseits tritt durch Verbindung mit stark elektropositiven Metallen (Fe, Zn, Al, Mg) sogar an solchen Metallen (als Kathode) entwicklungshemmende Wirkung ein, die sonst für sich allein ganz unwirksam sind, z. B. Pt, Pd. — Die Wirkung gediegener Metalle auf das Plasma des Bakterienleibes ist übrigens nicht ohne Analogie in der physiologischen Chemie, insofern Schadee van der Does[7] fand, dass Hühnereiweiß mit metallischem Ag geschüttelt, schon nach $^1/_2$—1 Minute in dem Sinne verändert wird, dass es in der Hitze nicht mehr gerinnt und nicht fault. — Endlich sei hier nochmals der (allerdings schwach baktericiden, aber ziemlich stark entwicklungshemmenden) Wirksamkeit des kolloïden Silbers gedacht (vergl. oben S. 195).

2. Salze der Schwermetalle.

a) Die Quecksilbersalze sind am eingehendsten studiert und für die Desinfektionspraxis am wichtigsten. Die vergleichende Untersuchung verschiedener Hg-Salze ergiebt, dass die Desinfektionswirkung in erster Linie von dem elektrolytischen Dissoziationsgrade des betr. Salzes abhängt (PAUL & KRÖNIG[8]); das Mercurichlorid, -bromid, -rhodanid, -jodid und -cyanid stehen in derselben absteigenden Reihenfolge sowohl in Bezug auf ihre Ionisierung wie auf ihre desinfizierende Wirksamkeit. Außerdem ist aber die letztere auch noch von dem Säureion des betr. Salzes abhängig; Mercurinitrat, -sulfat und -acetat stehen ganz bedeutend hinter dem Sublimat zurück. — Zusatz von Neutralsalzen (insbesondere NaCl) hat auf die Wirksamkeit der verschiedenen Hg-Salze einen ganz verschiedenen Einfluss; die Desinfektionswirkung des Sublimats wird durch NaCl-Zusatz abgeschwächt, weil durch die gleichnamigen Cl-Ionen des Kochsalzes die Dissoziation des Sublimats zurückgedrängt wird (vergl. oben S. 189); (in der That ist ein äquivalenter Zusatz von Natriumnitrat für das Sublimat nahezu indifferent); dagegen bleibt der Kochsalzzusatz für $HgCy_2$ in ziemlich weiten Grenzen indifferent, und die Wirksamkeit des (sonst sehr schlecht desinfizierenden) Sulfats, Acetats und Nitrats wird dadurch so stark erhöht (wahrscheinlich durch Bildung komplexer Salze), dass diese Salze an sporentötender Wirkung dem Sublimat gleichkommen.

Die größte praktische Bedeutung hat das Sublimat ($HgCl_2$) erlangt, dessen eminente baktericide Eigenschaften zuerst von R. KOCH[9] erkannt wurden; und wenn auch durch spätere Versuche dargethan worden ist (vgl. oben S. 184), dass die Desinfektionskraft des Sublimats nicht eine so außerordentliche ist, als es zuerst den Anschein hatte, so behauptet doch das Sublimat in der Desinfektionspraxis unzweifelhaft die erste Stelle. Entwicklungshemmender Wert gegenüber Milzbrandbazillen in Gelatine bei 1 : 1000000, in Blutserum bei 1 : 10000 (BEHRING[2b]). Vollständige Abtötung sämtlicher zum Versuch verwendeter Milzbrandsporen sahen KRÖNIG & PAUL[8] durch 1,69proz. Lösung nach 12—14 Minuten, durch 0,21proz. Lösung in 80 Minuten, durch 0,1proz. Lösung erst nach 2 Stunden eintreten; in eiweißhaltigen Flüssigkeiten (BEHRING & NOCHT[2b]) tritt der Effekt noch langsamer ein, nämlich durch 1proz. Lösung in 80 Minuten, durch 1promill. Lösung noch nicht nach 3 Stunden, mit Sicherheit erst nach 24 Stunden [bei Zusatz von Schwefelsäure (9 Gewichtsteile auf 1 Teil Sublimat) durch 1promill. Sublimatlösung schon nach 6 Stunden.] Zur Verhütung der Bildung eines Hg-Albuminatniederschlags in eiweißhaltigen Flüssigkeiten wurde zuerst von LAPLACE[10] und PANFILI[11] ein Zusatz von 5% Weinsäure oder Salzsäure empfohlen, später von LÜBBERT & SCHNEIDER[12], sowie BEHRING[13b] zu gleichem Zweck Kochsalz. Durch letzteren Zusatz wird zwar in stärkeren Lösungen die desinfizierende Wirksamkeit des Sublimats vermindert (vgl. oben S. 189); doch tritt in der gewöhnlich gebräuchlichen 1promill. Sublimatlösung diese hindernde Wirkung fast ganz zurück (Erklärung oben S. 189). Immerhin machen KRÖNIG & PAUL[8] darauf aufmerksam, dass der gegenwärtig für die ANGERERschen[14] Sublimatpastillen (laut neuester Auflage des Deutschen Arzneibuchs) vorgeschriebene Kochsalzzusatz von 4,6 NaCl auf 1 $HgCl_2$ sehr wohl auf die Hälfte herabgesetzt werden könnte, indem sich auch dann bereits das leicht lösliche komplexe Salz Na_2HgCl_4 bildet. — 1 kg Sublimat kostet ca. 5 Mark.

Das Sublimat besitzt die unangenehme Nebenwirkung, dass es die menschliche Haut und Metallinstrumente stark angreift; unter den vorgeschlagenen Ersatzmitteln des Sublimats, die von diesen Nebenwirkungen frei sein sollen, ist in erster Linie das Quecksilberoxycyanid (Hg_2Cy_2O) zu nennen. Dasselbe zeigt zwar im Blutserum eine noch stärker entwicklungshemmende Wirkung als das Sublimat Behring [13b], doch ist sein desinfizierender Wert sehr viel geringer (Paul & Krönig [8], v. Sicherer [15]); derselbe lässt sich jedoch durch Kochsalzzusatz steigern, und außerdem lässt sich das Mittel in verhältnismäßig sehr konzentrierten (1—2proz.) Lösungen anwenden, ohne Aetzwirkungen hervorzurufen. Das letztere gilt auch von dem in letzter Zeit besonders für die Händedesinfektion (vgl. weiter unten das betr. Kapitel) empfohlenen »Sublamin« (= Quecksilberäthylendiaminsulfat) (Engels [11a]), welches von der Scheringschen Fabrik in Pastillenform in den Handel gebracht wird. Ein anderes als Sublimatersatz angepriesenes (Steinemann [15]) Präparat, das »Asterol« (= paraphenolsulfosaures Hg-Ammoniumacetat) besitzt nach Vertun [17] keinerlei Vorzüge vor dem Sublimat und hat eine 7mal geringere desinfizierende Wirksamkeit.

b) Unter den Silbersalzen spielt das Silbernitrat (Höllenstein) die wichtigste Rolle; seine entwicklungshemmende Wirkung kommt der des Sublimats gleich (übertrifft dieselbe sogar gegenüber dem Rotzbacillus!) (Behring [13c], Boer [18]); seine desinfizierende Wirksamkeit in wässerigen Lösungen ist wesentlich geringer, in Blutserum dagegen leistet es etwa 5mal mehr als Sublimat, indem Milzbrandsporen in Blutserum durch eine Lösung von 1 : 12000 in 70 Stunden abgetötet werden (durch Silberoxyd-Pentamethylendiamin von 1 : 2500 schon in 24 Stunden). Durch Ammoniakzusatz wird die Wirksamkeit des $AgNO_3$ wesentlich herabgesetzt (Paul & Krönig [8]), indem Salze entstehen, in denen das Ag nicht als freies Ion, sondern als Bestandteil eines komplexen Ions auftritt. In kochsalzhaltigen Medien erleidet die Wirksamkeit des $AgNO_3$ infolge teilweiser Ausfällung als AgCl eine erhebliche Einbuße. — Dieser Uebelstand ist (wenigstens zum Teil) vermieden in dem »Argentamin« (= Aethylendiaminsilberphosphat), welches bei Berührung mit eiweiß- und chloridhaltigen Flüssigkeiten nur eine Trübung, nicht eine Ausfällung erleidet und gegenüber vegetativen Formen (insbesondere Gonokokken) eine energische baktericide Wirksamkeit entfaltet (Schäffer [19]); dagegen existiert die von Schäffer behauptete sporicide Wirkung desselben keineswegs, indem in den Versuchen von Paul & Krönig [8] selbst nach 9stündiger Einwirkung einer Lösung von 2,7% Ag-Gehalt die größte Mehrzahl der Sporen lebend blieb; bei der von Schäffer gewählten Versuchsordnung (vergl. oben S. 187) war eben die Entfernung der den Sporen anhaftenden Reste des Desinficiens nur sehr mangelhaft. — In den letzten Jahren hat man sich, insbesondere für die Zwecke der Gonorrhoebehandlung, bemüht, durch Kuppelung von $AgNO_3$ mit Eiweißkörpern Desinfizientien darzustellen, welche die Vorzüge möglichster Reizlosigkeit und Tiefenwirkung miteinander verbinden sollen. Das erste dieser Präparate war das »Argonin« oder »Argentumkaseïn« (nach Röhmann & Liebrecht aus 10 Teilen Kaseïnnatrium + 1 Teil $AgNO_3$ bereitet und 4,2% Ag enthaltend); nach R. Meyer [20] steht dasselbe in wässerigen Lösungen dem Argentamin zwar etwas nach, übertrifft es aber in eiweißhaltigen Flüssigkeiten und entfaltet erst in 5fach stärkerer Lösung die gleiche Reizwirkung auf das Gewebe; durch Zusatz von 0,3—0,6% NH_3 wird seine desinfizierende Wirksamkeit ganz

bedeutend gesteigert, doch geht dabei leider auch sein reizloser Charakter verloren. Aehnlich konstituierte Präparate sind das »Protargol« (mit 8,3% Ag), das »Largin« (mit 11,1% Ag), das »Albargin« (PFUHL[21]) (mit 15% Ag), sowie das »Ichthargan« (AUFRECHT[22]) (mit 33% Ag). — Ueber kolloïdes Silber vergl. oben S. 195. Auch das milchsaure (»Actol«) und das zitronensaure (»Itrol«) Silber sind zur inneren Antisepsis vorgeschlagen worden, sind aber noch weniger wirksam als Kollargol; dagegen mögen sie als lokal wirkende Antiseptica in Verbandmitteln u. s. w. wohl brauchbar sein; Eiterkokken werden in $^1/_4$—$^1/_2$ promill. Lösung in 30—45 Minuten getötet (C. MEYER[23]). Fluorsilber (»Tachiol«) hat ungefähr das gleiche bakterizide Vermögen wie $AgNO_3$ (KEREZ[23a]).

c) Von Goldsalzen zeigen die Aurichlorwasserstoffsäure $HAuCl_4$, sowie ihr Natriumsalz, etwas schwächer auch das offizinelle Auronatrium chloratum ziemlich energische sporicide Wirkung nach einstündiger Einwirkung, während das Cyanid ($KAuCy_4$), in dem das Gold Bestandteil der komplexen sehr wenig dissoziierten $AuCy_4$-Gruppe ist, fast ohne jede Wirkung ist (PAUL & KRÖNIG[8], S. 60 f.).

d) Aus demselben Grunde ist auch die Platinchlorwasserstoffsäure (H_2PtCl_6) nur von sehr schwacher desinfizierender Wirkung. Auch Palladium- und noch mehr Iridiumverbindungen sind ziemlich wirkungslos (BEHRING[2b]).

e) Von den Kupfersalzen fanden PAUL & KRÖNIG[8] das Bromid am stärksten wirksam (wenn nicht die Wirkung auf Zersetzung des Präparats zurückzuführen sein sollte!). Nach GREEN[24] erweist sich in Bouillon und eiweißhaltigen Lösungen das $CuCl_2$ als das wirksamste Salz, während alle anderen unlösliche Verbindungen eingehen; die Wirksamkeit der Salze (auf das Atomgewicht bezogen) soll mit dem Steigen des Cu-Gehaltes zunehmen, mit zwei Ausnahmen: Kupfersulfatammoniak war zu wenig wirksam (wahrscheinlich infolge rascher Zersetzung) und andererseits Cuprum sulfocarbolicum unverhältnismäßig zu stark wirksam (Karbolwirkung?). Alle Cu-Verbindungen haben nur sehr geringe sporicide Wirksamkeit, wie schon R. KOCH[9] für das $CuSO_4$ nachgewiesen hat. Für manche Zwecke (z. B. Desinfektion von Dejekten) mögen ja Cu-Salze brauchbar sein, doch stehen uns dafür billigere und bessere Desinfizientien (Kalk) zur Verfügung.

f) Für Eisensalze ist der beherrschende Einfluss der elektrolytischen Dissoziation durch SCHEURLEN & SPIRO[25] nachgewiesen; nur solche Eisensalze wirken desinfizierend, in denen das Fe als Kation enthalten ist (Fe_2Cl_6, $FeSO_4$), während die Ferro- und Ferricyansalze ganz unwirksam sind. Uebrigens ist auch der Desinfektionswert der ersteren Salze nur unbedeutend; selbst in 30proz. Lösungen wirkt $FeSO_4$ nicht auf Milzbrandsporen und Tuberkelbazillen, dagegen in 10proz. Lösung (JÄGER[27]), — nach RIECKE[28] sogar schon in $2^1/_2$proz. Lösung — auf die gewöhnlichen vegetativen Formen. — Ueber die Verwendung des Eisenchlorids (in Verbindung mit Alkohol und Toluol) zur lokalen Diphtheriebehandlung nach LÖFFLER[26] vergl. oben S. 195).

g) Von sonstigen Metallsalzen erwiesen sich (PAUL & KRÖNIG[8], S. 63 f.) Blei-, Nickel-, Kobalt-, Chrom- und Baryumsalze als ganz machtlos gegenüber Milzbrandsporen, während Chlorzink und Cadmiumchlorid nach 10tägiger Behandlung eine mäßige Wirkung zeigten. — Thalliumkarbonat fand v. LINGELSHEIM[29] schon in Lösung von 1 : 7500 in Blutserum entwicklungshemmend für Milzbrandbazillen.

Liquor Alumin. acet. wirkt schwächer desinfizierend als Karbolsäure; dagegen zeigt »Alsol» (= Alumin. acetico-tartaric.) in 5proz. Lösung sogar

sporicide Eigenschaften (Aufrecht[30]). Cer-, Thor- und Zirkonsalze wirken schon in 1 promill. Lösung vollständig entwicklungshemmend, Didym- und Lanthansalze sogar schon in $1/_2$ promill. (Drossbach[30a]).

3. Alkalien.

Die desinfizierende Wirksamkeit der Alkalihydrate steht nach Paul & Krönig[8] (S. 59f.) genau im Verhältnis ihres elektrolytischen Dissoziationsgrades, d. h. der Konzentration der in der Lösung enthaltenen Hydroxyl-Ionen (-OH); daher sind Kalium-, Natrium- und Lithiumhydroxyd (und zwar in absteigender Reihe) starke Desinfizientien — (Abtötung von Sporen in Konzentration von 1 Liter, d. h. in Einfachnormallösung, binnen 8—18 Stunden, — Abtötung von Staphylokokken in Viertelnormallösung binnen 5—10 Minuten), — während das (nur in sehr geringem Grade dissoziierte) Ammoniak unter gleichen Bedingungen so gut wie gar keine Wirkung äußert. Dies stimmt mit den früheren Beobachtungen v. Lingelsheims[29] überein, wonach auch für den entwicklungshemmenden Wert eines Alkalis nicht nur die Größe der titrimetrisch bestimmbaren Reaktionsänderung in Betracht kommt, sondern auch die spezifische Natur des betr. Alkalis; insbesondere hatte v. Lingelsheim[29] auch schon die geringere Wirksamkeit des Ammoniaks erkannt, von dem ein 7 mal größerer Zusatz vertragen wurde als von Natronlauge.

Die Alkalikarbonate wirken bei gewöhnlicher Temperatur nicht sporentötend; doch wird ihre Wirksamkeit durch Erwärmung außerordentlich gesteigert; so sah Behring[2a] in gewöhnlicher Waschlauge von ca. 1,4% Sodagehalt selbst die resistentesten Milzbrandsporen bei 85° in 8—10 Minuten, bei 75° in 20 Minuten absterben; Heider[31] erzielte dasselbe Resultat durch Einwirkung reiner 2 proz. Sodalösung bei 75° erst in 1—2 Stunden. — Die Alkalibikarbonate besitzen, entsprechend ihrer sehr schwachen alkalischen Reaktion, keine nennenswerten antibakteriellen Eigenschaften. — Das Hydroxylamin ($NH_2 \cdot OH$) (Behring[13b], Heinisch[32]), sowie das Hydrazinhydrat (F. Marschall[33]) besitzen zwar sehr erhebliche entwicklungshemmende Eigenschaften (in Rinderblutserum ersteres schon bei 1 : 1500 völlig entwicklungshemmend, letzteres angeblich sogar dem Sublimat überlegen!), doch nur geringe baktericide Wirksamkeit.

Die alkalischen Seifen besitzen schon bei Zimmertemperatur ziemlich erheblichen Desinfektionswert (di Mattei[34], Reithoffer[35] Jolles[36]); Choleravibrionen sind in 8 proz. Lösung in 2—3 Minuten, in 5 proz. Lösung in 5 Minuten, in 0,1 proz. Lösung in 24 Stunden — desgleichen Typhusbazillen in 6 proz. Lösung in 30 Minuten, in 1 proz. Lösung in 24 Stunden sicher abgetötet. Durch Erwärmung wird die desinfizierende Wirksamkeit sehr erheblich gesteigert und bei 75—85° vermag 10 proz. Schmierseifenlösung sogar Milzbrandsporen binnen etwa $1/_2$ Stunde abzutöten (Behring[2a]). Uebrigens beruht der Desinfektionswert der Seifen nicht allein auf ihrer (oft ganz ungenügenden) Alkaleszenz (Serafini[37]); vergl. auch oben die Differenzen zwischen der Wirksamkeit von Waschlauge (Behring[2a]) und reiner Sodalösung (Heider[31]). Die Schmierseife des Handels ist oft sehr verunreinigt und minderwertig (Reithoffer[35], Beyer[38]); letzterer Autor ermittelte, dass man bei Verwendung einer 3 proz. Schmierseifenlösung zur Desinfektion von mit Choleradejekten besudelter Wäsche nur dann sichergeht, wenn zunächst die ganze Masse mindestens 1 Stunde lang auf 50° erwärmt und nachher noch 24 Stunden der Laugenwirkung überlassen wird; für Abtötung

von Typhus- und Diphtheriebazillen, sowie Staphylokokken ist sogar eine 48stündige Dauer nötig.

Eines der für die Desinfektionspraxis wichtigsten (LIBORIUS[39], PFUHL[40]) und dabei billigsten Desinfektionsmittel ist der Aetzkalk, Calciumhydroxyd $Ca(OH)_2$. 100 kg gebrannter Kalk (CaO) (entsprechend ca. 1000 kg Kalkmilch) kosten nur etwa 1,20 Mk. Der Aetzkalk wirkt nur durch seine Alkaleszenz; seine neutralen Salze, z. B. der bei Berührung mit atmosphärischer Luft durch CO_2-Einwirkung entstehende kohlensaure Kalk, sind gänzlich unwirksam. Es empfiehlt sich daher, die Kalkmilch stets frisch zu bereiten; zu diesem Zweck geht man am besten in folgender Weise vor (PFUHL[40]): Zu 1 kg möglichst reinem gebrannten Kalk (CaO) fügt man langsam 600 ccm Wasser hinzu, wobei das Calciumoxyd in eine feine pulverige Masse von Calciumhydrat (»gelöschter Kalk«) zerfällt; zu dieser Masse, deren Volumen etwa 2 Liter beträgt, werden dann 8 Liter Wasser hinzugefügt, wodurch man 10 Liter der sog. 20proz. Kalkmilch erhält. Die Abtötung von Choleravibrionen in Kanaljauche erfolgt bei einem Gehalt von 3 promill. Aetzkalk mit Sicherheit in 15 Minuten (DUNBAR[11]). Tünchung mit Kalkmilch tötet die (an Seidenfäden angetrockneten und an Brettern fixierten) vegetativen Erreger von Tierseuchen (JÄGER[42]) nach 2stündiger Einwirkung; dagegen bleiben Milzbrandsporen und Tuberkelbazillen selbst nach 3 mal wiederholter Tünchung lebensfähig. — Frisch bereitetes gesättigtes Kalkwasser wird von BEYER[38] zur Wäschedesinfektion empfohlen (vergl. das betr. Kapitel im Abschn. »Desinfektionspraxis«).

4. Neutralsalze.

In den neutralen Halogensalzen der Alkali- und Erdalkalimetalle kommt der spezifische Charakter des betr. Metalls in analoger Weise zum Ausdruck, wie bei den Alkalien (v. LINGELSHEIM[29]); in Blutserum hemmt NaCl erst bei einem Zusatz von 1 : 12,5 die Entwicklung von Milzbrandbazillen, während der gleiche Effekt durch Lithionchlorid schon bei 1 : 500, durch $CaCl_2$ bei 1 : 50 eintritt. Besonderes praktisches Interesse bietet die Frage, ob das Kochsalz in denjenigen Mengenverhältnissen, in denen es zum Einpökeln von Fleisch verwendet wird, imstande ist, die für diese speziellen Verhältnisse in Betracht kommenden Krankheitserreger unschädlich zu machen. Jedoch ist diese Frage leider nach den im wesentlichen übereinstimmenden Versuchen von FÖRSTER & DE FREYTAG[43], STADLER[44], PETTERSON[45], TERNI[46] zu verneinen; selbst unter dicken Lagen von Kochsalz gingen nur Cholera- und sporenfreie Milzbrandbazillen binnen etwa 24 Stunden zu Grunde, während Eiterkokken, Typhus-, Schweinerotlauf- und Tuberkelbazillen, sowie Milzbrandsporen noch nach Wochen und Monaten resistent blieben. Ebensowenig wirksam ist auch der Borax, der erst bei einem Gehalt von $1/2$—2 % entwicklungshemmend wirkt (ROLLY[47]); Cholerabazillen werden durch 5 proz. Lösung in Gelatine in 17 Stunden abgetötet (LEO & SOMDERMANN[48]). — Das kieselfluorwasserstoffsaure Natrium (»Salufer«) hat keine nennenswerte antibakterielle Wirkung (JÄGER[42], VIQUERAT[59]).

5. Säuren.

Die Säuren desinfizieren im allgemeinen nach Maßgabe ihres elektrolytischen Dissoziationsgrades, d. h. im Verhältnis der Konzentration der in der Lösung vorhandenen H-Ionen; doch kommt daneben der Flusssäure (HFl), der Salpetersäure (HNO_3) und der Trichloressigsäure ($CCl_3 \cdot COOH$) eine spezifische Wirkung zu, so dass diese 3 letztgenannten Säuren

viel stärker desinfizieren, als ihrem Dissoziationsgrad zukommt; doch tritt diese spezifische Giftwirkung mit steigender Verdünnung allmählich hinter der Wirksamkeit der H-Ionen zurück (Paul & Krönig[8], S. 69). Die starken Säuren, in absteigender Reihe Ueberchlorsäure ($HClO_4$), Bromwasserstoffsäure (HBr), Chlorwasserstoffsäure (HCl), Oxalsäure $(COOH)_2$ und Schwefelsäure (H_2SO_4) haben stark sporicide Wirksamkeit (Abtötung der Sporen binnen 5—8 Stunden durch Einfachnormalsäure). Die Schwefelsäure, die früher irrtümlich für die stärkste aller Säuren gehalten wurde, desinfiziert, entsprechend ihrem geringsten Dissoziationsgrad, von allen starken Säuren am schwächsten (Sporenabtötung noch nach 8 Stunden unvollständig!).

In scheinbarem Widerspruch hierzu steht eine Angabe Kitasatos[49], wonach die Schwefelsäure erheblich wirksamer sein sollte als die Salzsäure; indessen erklärt sich dieser Widerspruch wahrscheinlich aus der abweichenden Versuchsanordnung Kitasatos, der die Keime nach beendigter Einwirkung des Desinficiens in Gelatine brachte und das Auswachsen bei Zimmertemperatur beobachtete; in der That erhielt auch Boer[18] bei vergleichenden Versuchen mit dieser Methodik einerseits und mit Aussaat in Bouillon bei Bruttemperatur andererseits die scheinbare Ueberlegenheit der H_2SO_4 im ersten, dagegen die stärkere Wirksamkeit der HCl im zweiten Falle; die Sache erklärt sich wohl so, dass die durch die Säurewirkung bereits geschädigten (aber noch nicht abgetöteten) Keime durch die geringen ihnen anhaftenden Schwefelsäurereste zwar bei Zimmertemperatur, nicht aber bei der für sie optimalen Bruttemperatur am Auswachsen verhindert werden, während die flüchtige HCl allmählich aus dem Nährsubstrat entweicht und somit nachträglich auch Entwicklung bei Zimmertemperatur gestattet.

Die mittelstarken Säuren (als Phosphor-, Ameisen- und Essigsäure) desinfizieren, ihrem viel geringeren Dissoziationsgrade entsprechend, weit schwächer (noch nach 30 Stunden viele Sporen lebend!) — und gar die äußerst wenig dissoziierte Blausäure hat auch fast gar keine desinfizierende Wirksamkeit. Letzteres gilt auch von den Rhodanaten (Nicolas & Dubief[49a]). — Diese Resultate von Paul & Krönig[8] scheinen auf den ersten Blick im direkten Widerspruch zu der früheren Angabe v. Lingelsheims[29] zu stehen, nach welcher alle Säuren in äquimolekularen Mengen etwa gleich starke antibakterielle Wirksamkeit haben sollten: nämlich Entwicklungshemmung von Milzbrandbazillen im Rinderblutserum bei einem freien Säuregehalt von 40 ccm Normalsäure auf 1 Liter Nährflüssigkeit und Abtötung vegetativer Formen bei etwa dem Doppelten dieses Wertes. Dieser Widerspruch zwischen den Resultaten Paul & Krönigs[8] einerseits, v. Lingelsheims[29] andererseits ist aber nur scheinbar und erklärt sich einfach durch die verschiedenen Konzentrationsverhältnisse in beiden Versuchsreihen; v. Lingelsheim[29] hat mit etwa 12—25 fach geringeren Konzentrationen gearbeitet, und in solchen starken Verdünnungen gleichen sich die Unterschiede der Dissoziation mehr und mehr aus. — Ueber verschiedene Empfindlichkeit verschiedener Bakterienarten gegen Acidität (und Alkaleszenz) vergl. Bd. I, S. 89; über die verschiedene Wirksamkeit einer Säure auf Bakterien in saurem, neutralem oder alkalischem Substrat, je nachdem für die betr. Art das Optimum der Reaktion beschaffen ist, vergl. oben S. 181. — Für die Desinfektionspraxis kommen nur die rohe Schwefelsäure und Salzsäure in Betracht (Preis 10 bezw. 8 Mark für 100 kg); auch ist ihre Wirksamkeit, in Anbetracht der zerstörenden Wirkung dieser Sub-

stanzen auf die zu desinfizierenden Objekte, sehr beschränkt; stets müssen die Säuren in starkem Ueberschuss angewandt werden, da man mit einer teilweisen Bindung bezw. Zersetzung derselben durch das Substrat rechnen muss. — Anhangsweise sei hier noch der in den letzten Jahren entdeckten Stickstoffwasserstoffsäure (N_3H) gedacht, deren (Na- und Ammon-) Salze starke entwicklungshemmende Wirksamkeit äußern (SCHATTENFROH[50]).

6. Oxydationsmittel.

Die Oxydationsmittel ordnen sich ihrer desinfizierende Wirksamkeit nach genau in derselben Reihe an, wie nach ihrem chemisch-elektrischen Verhalten (nämlich in absteigender Reihenfolge: Uebermangansäure = $HMnO_4$, Ueberschwefelsäure = $H_2S_2O_8$, Chlorsäure = $HClO_3$, Dichromsäure = $H_2Cr_2O_7$ und Salpetersäure = HNO_3), mit einziger Ausnahme des Chlors, welches, im Gegensatz zu seinem chemischen Verhalten, betr. seiner antibakteriellen Eigenschaften an erster Stelle der ganzen Reihe steht (PAUL & KRÖNIG[8]); offenbar wirkt dasselbe nicht nur als Oxydationsmittel, sondern hat außerdem noch seine spezifische Halogenwirkung (vergl. das nächste Kapitel). — Praktisch wichtig ist insbesondere, dass das Kaliumpermanganat schon in gewöhnlicher wässeriger Lösung sehr energische desinfizierende Wirkung hat (Abtötung der Milzbrandsporen durch 4 proz. Lösung schon binnen 15 Minuten, durch 2 proz. Lösung binnen 40 Minuten).

Auch die Persulfate sind starke Desinfizientien und dabei ungiftig; WACKER[51] fand das Ammonsalz in 1 proz. Lösung etwa dreimal wirksamer als die Karbolsäure. — Das Wasserstoffsuperoxyd (H_2O_2) ist insbesondere von TRAUGOTT[52] als energisches (und dabei billiges ungiftiges) Desinficiens erkannt worden; vergl. betr. seiner Anwendung zur Trinkwassersterilisation in der »Allg. Prophylaxe«, S. 49. Die käufliche (etwa 3 % H_2O_2 enthaltende) Lösung vernichtet binnen 60 Minuten auch Milzbrandsporen (PAUL & KRÖNIG[8], S. 79); ein Nachteil ist die leichte Zersetzlichkeit dieser Lösung bei längerem Aufbewahren. — Als »Peroxole« (BECK[53]) werden Kombinationen von H_2O_2 mit anderen Desinfizientien (unter Alkoholzusatz) z. B. mit β-Naphthol, Kampher u. s. w. bezeichnet (»Naphthoxol«, »Kampheroxol«); es sind das wasserklare (und mit Wasser beliebig in jedem Verhältnis mischbare) Flüssigkeiten, die ihrerseits in 5—10 proz. Lösungen angewandt werden; diese letzteren Lösungen sollen etwa der 1 promill. Sublimatlösung gleichwertig, dabei ungiftig und bis zu 6 Monaten haltbar sein. — Unter den organischen Peroxyden sollen einige, wie z. B. das Diacetyl- und Benzoylacetyl-Peroxyd in Berührung mit Wasser (vermittelst Abspaltung der überaus wirksamen Acetyl- und Benzoyl-Hydrogen-Peroxyde) sehr erhebliche antibakterielle Effekte enthalten, ja schon in Lösung von 1 : 3000 die widerstandsfähigsten Sporen binnen einer Minute abtöten (NOVY & FREER[54]). — Ueber Ozon vergl. im Kap. »gasförmige Desinfizientien« — sowie über seine Verwendung zur Trinkwassersterilisation im Abschn. »Allg. Prophylaxe«, S. 49.

7. Halogene.

Das Chlor in wässeriger Lösung ist wohl das mächtigste gegenwärtig bekannte Desinficiens, indem es schon in 0,2 proz. Lösung resistente Milzbrandsporen binnen weniger Sekunden vernichtet (GEPPERT[55]); in 0,03 proz. Lösung ist die Abtötung der Milzbrandsporen gleichfalls schon binnen 2 Minuten vollständig und selbst einer 0,006 proz. Lösung widerstehen nach 5 Minuten nur noch wenige Exemplare. Das Brom steht

dem Chlor an Desinfektionskraft nur wenig nach (Abtötung sämtlicher Sporen durch 0,06 proz. Lösung in 2 Minuten); dagegen wirkt das Jod merklich schwächer (Abtötung durch 0,02 proz. wässerige Lösung selbst nach 5 Minuten unvollständig) und seine Wirksamkeit wird durch Jodkaliumzusatz (wahrscheinlich infolge von Bildung komplexer Ionen) noch mehr herabgesetzt (Paul & Krönig[8], S. 72 f.). Wegen der sehr eingreifenden Schädigungen, welche alle organischen Substrate durch die freien Halogene erleiden, ist die Anwendung der letzteren in der Desinfektionspraxis leider sehr beschränkt. Ein weiterer Uebelstand ist der, dass die wässerigen Lösungen der Halogene nicht haltbar sind und sich, insbesondere bei Berührung mit organischen Substanzen rasch zersetzen, wobei das Halogen durch die letzteren Substanzen vollständig in Beschlag genommen und absolut unwirksam gemacht wird. Für praktische Anwendung ist es daher geraten, nur ganz frisch bereitete Lösungen, oder noch besser, das Chlor in statu nascendi anzuwenden. Für diesen Zweck benutzen Paul & Krönig sehr zweckmäßig eine Lösung von $KMnO_4$ mit Salzsäurezusatz; in dieser Lösung braucht die Konzentration des Chlors gar nicht einmal eine sehr hohe zu sein, da das bei der Desinfektion durch chemische Bindung verbrauchte Chlor sofort wieder durch neu entstehendes ersetzt wird. Betr. der desinfizierenden Wirkung wird eine solche kombinierte Lösung (1% $KMnO_4$ + 0,9% HCl) selbst von einer 5 proz. Sublimatlösung nicht erreicht, da sie Milzbrandsporen binnen 2 Minuten mit Sicherheit abtötet. Betr. der Verwendbarkeit einer solchen Lösung zur Händedesinfektion vergl. weiter unten im Abschn. »Desinfektionspraxis«. — Aehnlich lässt sich durch Zusatz von Bromkalium zu einer mit Schwefelsäure angesäuerten Kaliumbromatlösung, wodurch Brom freigemacht wird, eine desinfizierende Lösung herstellen, die Milzbrandsporen fast augenblicklich abtötet.

Chlorkalk [bestehend aus einem Gemisch von $CaCl_2$, $Ca(OH)_2$ und $Ca(ClO)_2$] giebt bei Behandlung mit Säuren, und auch schon mit der atmosphärischen CO_2 unterchlorige Säure ab, die dann ihrerseits freies Cl abspaltet; nach Jäger[42] und Nissen[56] töten seine Lösungen schon in Konzentration von 0,1—0,2% vegetative Formen in 2—5 Minuten; doch wird seine Wirksamkeit in eiweiß- oder salzhaltigen Medien stark herabgesetzt, z. B. werden Typhusbazillen in Faeces durch 1% Chlorkalk erst in 10 Minuten abgetötet.

Jodtrichlorid (JCl_3) ist ein außerordentlich energisches Desinficiens und kommt nahezu der Wirkung des freien Chlors gleich (Riedel[57], Behring[24], Traugott[52], v. Tavel & Tschirch[58]); Cholerabazillen werden durch Lösungen von 1 : 2000 in 1 Minute, Milzbrandsporen durch 1% JCl_3 fast momentan abgetötet; diese Wirksamkeit erfährt auch in eiweiß- und salzhaltigen Medien nur geringe Abschwächung (Cholera- und Typhusbazillen in Faeces schon durch 1 promill. Lösung in 15 Minuten abgetötet).

Ueber die desinfizierende Wirksamkeit der Halogene in Gasform vergl. das letzte Kapitel dieses Abschnitts.

8. Kohlenstoffverbindungen der aliphatischen Reihe.

Kohle, in feingepulvertem Zustand auf Kulturen des Tuberkelbacillus aufgestreut, zeigte keinerlei antibakterielle Wirkung (Papasotiriu[60a]). Desgleichen sind die Kohlenwasserstoffe vollständig unwirksam, wie z. B. von Papasotiriu[60b] betr. des Petroleums gegenüber Diphtheriekulturen, sowie von Dahmen[64] betr. der sog. »Vasogene« (d. h. Vaseline, in denen durch

Imprägnation mit Sauerstoff unter Druck alle oxydablen Stoffe oxydiert sind) gegenüber Choleravibrionen festgestellt ist. (Dagegen geben die »Vasogene« in Verbindung mit anderen Desinfizientien recht gut wirksame Emulsionen; so tötet das 0,2proz. Kreosotvasogen Typhusbazillen in 5 Minuten — das 3proz. Kreolinvasogen Eiterkokken fast augenblicklich).

Der gewöhnliche Aethylalkohol ($C_2H_5 \cdot OH$) entfaltet bereits in sehr schwachen Konzentrationen (deren Wirkung zum ersten Male von WIRGIN[62] eingehend untersucht worden ist) entwicklungshemmenden Einfluss; die Wirkung beginnt bereits bei 0,1%, doch sind fast alle Bakterienarten noch bei einem Alkoholgehalt des Nährbodens von 5% entwicklungsfähig, vereinzelte Arten noch bei 7—8%, keine bei 10%. Der Alkohol wird besser vertragen, wenn er zu der bereits in Entwicklung begriffenen Kultur hinzugesetzt wird, als wenn die Aussaat direkt in das alkoholhaltige Medium erfolgt. — Sporen vermag bei gewöhnlicher Temperatur weder absoluter noch verdünnter Alkohol abzutöten; R. KOCH[9] fand Milzbrandsporen selbst nach mehrmonatlichem Liegen in absolutem Alkohol vollkommen ungeschädigt. Siedende Alkohole (Methyl-, Aethyl- und Propylalkohol) sind in ihrer Wirkung auf die im Rohcatgut vorkommenden Sporen von SAUL[63] untersucht; es ergab sich, dass der Desinfektionswert siedender absoluter Alkohole gleich Null ist, während wasserverdünnte Alkohole innerhalb gewisser Konzentrationsgrenzen eine ziemlich gleichbleibende sporicide Wirksamkeit haben; steigt jedoch die Alkoholkonzentration über einen gewissen kritischen Punkt (beim Methylalkohol zwischen 40 und 50%, beim Aethylalkohol zwischen 80 und 90%, beim Propylalkohol zwischen 90 und 100% gelegen), so sinkt der Desinfektionswert des siedenden Gemisches rasch auf Null herab. Die höchste Wirksamkeit entfaltet der siedende Propylalkohol bei 11—40% Konzentration. — Eine analoge Abhängigkeit der desinfizierenden Wirksamkeit von der Konzentration war gegenüber den vegetativen Formen schon früher von EPSTEIN[64] gefunden worden; absoluter Alkohol ist gegenüber angetrockneten vegetativen Keimen absolut wirkungslos; unter den verschiedenen Verdünnungen übt der 50proz. Alkohol die stärkste desinfizierende Wirkung aus. Bestätigungen dieser Angaben wurden von MINERVINI[65], BERTARELLI[66], SALZWEDEL & ELSNER[67], BARSICKOW[68] und WEIGL[69] (von letzteren beiden Autoren auch für den Methylalkohol) erbracht. Gegenüber Bakterien in feuchtem Zustande jedoch ist ein solcher Unterschied verschiedener Konzentrationen nicht wahrzunehmen (WINCKLER[70]); auch absoluter Alkohol wirkt hier bakterieid, wie schon von YERSIN[71] gegenüber Tuberkelbazillenreinkulturen nachgewiesen wurde (die in 5 Minuten absterben), sowie von SCHILL & FISCHER[72] betr. tuberkulösen Sputums (in einer Mischung aus 1 Teil Sputum + 4 Teile absoluten Alkohols in 24 Stunden abgetötet), desgleichen von AHLFELD & VAHLE[72a], BARSICKOW[68] betr. mit Eiter infizierten befeuchteten Seidenfäden (Sterilisation in 2 Minuten) — konstatiert ist. Der absolute Alkohol wird eben innerhalb des Desinfektionsobjektes selbst durch das in demselben enthaltene Wasser verdünnt und dadurch wirksam gemacht.

Der Unterschied des Desinfektionswertes zwischen verdünntem und absolutem Alkohol erklärt sich wohl in erster Linie in derselben Weise (nach physikalisch-chemischen Prinzipien) wie die analogen Differenzen in der Wirksamkeit von anderen chemischen Desinfizientien und von Farbstoffen in verdünnten und absoluten alkoholischen Lösungen. Außerdem aber spielt wahr-

scheinlich noch der Umstand mit, dass bei der Anwendung stark konzentrierten Alkohols durch die eiweißfällende Wirkung des letzteren in den äußeren Bakterienschichten des Desinfektionsobjekts eine undurchdringliche Schicht geschaffen wird, welche die tieferen Schichten vor dem Eindringen des Alkohols schützt; in der That konnte WEIGL[69] nachweisen, dass in Parallelversuchen mit 80—90proz. Methylalkohol in den geschüttelten Proben (in denen natürlich die Ausfällung in dickeren Klumpen und die Bildung einer Schutzschicht hintangehalten wird) die Keimtötung sehr viel rascher eintrat als in ungeschüttelten Proben.

Seinem praktischen Desinfektionswerte nach stellt sich der 50proz. Alkohol etwa in die Mitte zwischen die 1promill. Sublimat- und die 3proz. Karbollösung; vor beiden hat er den Vorzug voraus, dass er viel weniger giftig ist und dass seine Wirksamkeit durch alkalische oder saure Zusätze nicht nur nicht abgeschwächt, sondern sogar erhöht wird (SALZWEDEL & ELSNER[67], WEIGL[69]). Dagegen beruht die Desinfektionswirkung des offizinellen Seifenspiritus (BARSICKOW[68]) nur auf seinen Alkoholgehalt (43%); Staphylokokken und Pyocyaneus werden in feuchtem Zustand in 2 Minuten, angetrocknet in 5 Minuten sicher abgetötet. — Vergl. über die Anwendung des Alkohols und des Seifenspiritus zur Händedesinfektion das betr. Kapitel im Abschn. »Desinfektionspraxis«. — Betr. Alkoholdämpfen siehe im Schlusskapitel dieses Abschnitts.

Aceton und Aether töteten in R. KOCHS[9] Experimenten einen Teil der dem Versuch unterworfenen Milzbrandsporen nach 5 bezw. 8 Tagen; nach 30 Tagen war der Effekt beim Aether ein vollständiger.

Betreffs der organischen Säuren vergl. das oben im Kapitel »Säuren« Gesagte.

Formaldehyd (H · COH), das Aldehyd der Ameisensäure, hat in den letzten Jahren eine ganz außerordentliche Bedeutung als Desinficiens erlangt; seine 40proz. wässerige Lösung kommt unter dem Namen »Formalin« in den Handel. (Im folgenden sind alle quantitativen Angaben auf diese käufliche Lösung, nicht auf das gasförmige Formaldehyd, bezogen; um die Formalinprozente in entsprechende Formaldehydkonzentrationen umzurechnen, muss man die betr. Ziffer mit 0,4 multiplizieren.) Die entwicklungshemmende Wirksamkeit des Formalins (zuerst von LOEW & FISCHER[73], sowie BUCHNER & SEGALL[74] entdeckt) ist ganz außerordentlich stark, selbst in eiweißhaltigen Flüssigkeiten; so fand TRILLAT[75] in Fleischwasser merkliche Wirkung schon bei einem Zusatz von 1 : 50000, vollständige Entwicklungshemmung bei 1 : 12000, desgleichen WALTER[76] in Gelatinenährböden bei 1 : 10000, nach SLATER & RIDEAL[77] tritt die völlige Entwicklungshemmung in Bouillon für verschiedene Arten bei sehr verschiedenen Konzentrationen ein, so z. B. für Cholera- und Rotzbazillen schon bei 1 : 20000, dagegen für Staphylococc. pyog. aur. erst bei 1 : 5000. In eigentümlichem Kontrast mit dieser sehr entwicklungshemmenden steht die relativ viel geringere baktericide Wirksamkeit. In 2,5proz. Formalinlösung in Bouillon starben zwar sporenfreie Milzbrandbazillen und Choleravibrionen in weniger als 15 Minuten, Staph. pyog. aur. aber erst zwischen 50 und 60 Minuten ab (SLATER & RIDEAL[77]); 5% Formalinzusatz tötet den gelben Eitercoccus in Bouillon auch erst in 30—35 Minuten (BLUM[78], ASCOLI[80]). (An Seidenfäden angetrocknete Eiterkokken

sollen nach GEGNER[79] durch 2,5proz. Formalinlösung schon in 1 Minute abgetötet werden). Durch mäßige Erwärmung (bis 35—38°) lässt sich zwar die Wirksamkeit steigern, aber doch nicht in genügendem Maße um das Formalin zu einer für chirurgische Zwecke erforderlichen Schnelldesinfektion brauchbar erscheinen zu lassen, indem auch bei 38° und selbst bei Anwendung 10proz. Formalinlösungen Sterilität binnen 5 Minuten nicht mit Sicherheit zu erreichen ist (VANDERLINDEN & DE BUCK[81]). — Milzbrandsporen werden durch 12,5—15% Formalin bei Zimmertemperatur in etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden vollständig abgetötet (POTTEVIN[82], PAUL & KRÖNIG[8]); bei 35° erfolgt die Abtötung in 30 Minuten, bei 52° in 5 Minuten (POTTEVIN); auch nahezu reines Formalin (von 35% Formaldehydgehalt) vermochte in den Versuchen von PAUL & KRÖNIG nicht, sämtliche Milzbrandsporen in 10 Minuten (wohl aber in 60 Minuten) abzutöten; auch durch Kochsalzzusatz lässt sich die Wirkung nicht steigern. — Ungleich bedeutsamer ist für die Praxis die desinfektorische Wirksamkeit der Formalindämpfe geworden, worüber vergl. im letzten Kapitel dieses Abschnitts.

Des Zusammenhangs halber seien auch hier sogleich einige Desinfektionspräparate erwähnt, die sich vom Formaldehyd ableiten bezw. deren Desinfektionswert auf ihrem Formaldehydgehalt beruht. So z. B. das »Lysoform«, das eine parfümierte, konzentriert-alkoholische Kaliseifenlösung, mit Formalin gesättigt, darstellt. Nach den Untersuchungen von CRAMER[83], HAMMER[84], ELSNER[85], SEIDEWITZ[86] und SYMANSKI[87] ist die desinfizierende Wirksamkeit des Präparats nur eine mäßige und nach A. PFUHL[88] in 3proz. Lösung etwa derjenigen der 5proz. Karbolsäure an die Seite zu stellen; chirurgische Verbandstoffe, die mit Eiter infiziert waren, erwiesen sich selbst nach achtstündigem Aufenthalt in 3proz. Lysoformlösung nicht als mit Sicherheit sterilisiert. Empfehlenswerte Eigenschaften des Lysoforms sind seine prompte desodorisierende Wirkung und der Mangel von Aetzwirkung auf Hände und Instrumente. — Eine andere Formalinseife (HALM) und das sog. »Septoforma« sind von KOKUBO[89] untersucht; wie beim Formalin selbst ist die Wirksamkeit dieser Präparate gegenüber Milzbrandsporen sehr viel erheblicher als gegen Eiterkokken; in ersterer Beziehung sind die genannten Präparate gleichkonzentrierten Karbollösungen bei weitem überlegen, während sie gegenüber den Eiterkokken sehr weit hinter der Wirkung der Karbolsäure zurückbleiben. — Die durch Einwirkung von Formaldehyd auf Phenol erhaltenen, als »Saligenin« und »Eugenoform« bezeichneten Präparate haben nur mäßig baktericide Wirksamkeit (G. COHN[82a]); Cholerabazillen durch 2% Saligenin erst in $\frac{1}{2}$ Stunde abgetötet.

Von den übrigen Aldehyden ist das Acroleïn (Allylaldehyd) zu nennen, das (in Lösungen von $\frac{1}{4}$—1%) dem Formaldehyd sogar überlegen sein soll (KOCH & FUCHS[90]); seiner Verwendung in der Desinfektionspraxis dürfte jedoch die starke Giftigkeit des Präparats im Wege stehen.

Unter den Halogensubstitutionsprodukten der Kohlenwasserstoffe ist zunächst das Chloroform ($CHCl_3$) zu erwähnen. Auf Milzbrandsporen ist zwar dasselbe ohne jeden Einfluss (R. KOCH[9]); dagegen vermag es sporenfreie Mikroben in relativ kurzer Zeit zu schädigen (SALKOWSKI[91]); durch gesättigtes Chloroformwasser werden selbst Massenkulturen von Cholerabazillen binnen 1 Minute abgetötet; die Abtötung geht ohne tiefgreifende chemische Umsetzungen vor sich, insbesondere bleiben die der Leibessubstanz des Choleravibrio selbst angehörigen »primären Giftstoffe« desselben (R. PFEIFFER) hierbei intakt. Auch Chloroformdämpfe besitzen energische antibakterielle Wirkung

(Buchner & Segall[74]). Nach Kirchner[92] eignet sich das Chloroform trefflich zur Sterilisierung eiweißhaltiger Flüssigkeiten, z. B. Blutserum; ein Chloroformzusatz von 1—2% genügt, um das Serum dauernd steril zu erhalten und beeinträchtigt dabei keineswegs die übrigen Eigenschaften desselben; vor dem Gebrauch des Serums (als Nährsubstrat) lässt sich das Chloroform leicht durch mäßiges Erwärmen (bis 40—50°) verjagen. Sehr bemerkenswert ist, dass die desinfizierende Wirksamkeit des Chloroforms streng an die Gegenwart von Wasser (wenn auch nur kleiner Mengen!) gebunden ist (Lossen[93]).

Das Chloralhydrat hat eine etwa dreimal geringere antibakterielle Wirksamkeit als das Chloroform; das Chloralcyanhydrin zeigt noch viel schwächere Wirkung (Rohrer). — Eingehende Besprechung verdient:

9. Jodoform und seine Ersatzmittel.

In auffallendem Gegensatz zu der aus der chirurgischen Praxis seit langer Zeit bekannten günstigen Wirkung des Jodoforms als Streupulver für eiternde und jauchige Geschwürsflächen, sowie besonders bei tuberkulösen Prozessen steht die Thatsache, dass seine bakterieide Wirksamkeit nur eine ganz geringe ist. Bereits bei Versuchen in vitro (sei es mit feiner Verteilung des Jodoforms im Nährboden, sei es mit Aufpuderung desselben auf die Bakterienaussaaten) bleiben die meisten Arten völlig ungeschädigt. Prompte Abtötung erfolgt nur beim Choleravibrio (A. Neisser[95], Buchner[96]); Tuberkelbazillenkulturen werden erst nach 2—3 wöchentlichem Kontakt mit Jodoformpulver oder nach 30—50 tägiger Einwirkung von Jodoformdämpfen abgetötet (Tilames[97], Troje & Tangl[98], Wagner[99]), wobei der definitiven Abtötung ein Stadium der Abschwächung voraufgeht. Anderen Bakterienarten gegenüber ließ sich höchstens eine gewisse Entwicklungshemmung beobachten, wie sie z. B. von Behring[100a] gegenüber dem Staphylococc. pyog. aur., von A. Neisser[95] gegenüber Milzbrand- und Mäuseseptikämie-Bazillen, von Kronacher[101] für Rotz-, von Anastassoff[114] für Diphtheriebazillen festgestellt wurde. Noch andere Beobachter, wie Heyn & Rovsing[102], Baumgarten[103], Kunz[104], de Ruyter[105], Schnirer[106], Senger[107], Karliński[108], Mertens[109] hatten völlig negative Ergebnisse. (Nach Fonseca[110] sollen stärkere antibakterielle Wirkungen hervortreten, wenn das Jodoform nicht als feines Pulver in Kulturmedien verteilt, sondern dem letzteren in Aceton gelöst zugesetzt wird.) Wenn schon die Versuche in vitro eine so geringe direkte antibakterielle Wirksamkeit des Jodoforms ergeben, so ist natürlich noch viel weniger eine Abtötung von Infektionserregern im lebenden Organismus zu erwarten; in der That sprechen die Versuche sämtlicher Beobachter (Rovsing[111], Lübbert[112], Baumgarten & Kunz, Troje & Tangl) durchaus in diesem negativen Sinne, selbst wenn das Jodoform, wie in den beiden letztgenannten Versuchsreihen (l. c.), dem infektiösen Material in 40—100-facher Menge beigemischt war! — Wie erklärt sich nun unter diesen Umständen die eminent fäulniswidrige Eigenschaft des Jodoforms in Wunden, Geschwüren u. s. w.? Diese Wirkung ist nach Behring[100a] darauf zurückzuführen, dass das Jodoform durch die bei der Fäulnis auftretenden Reduktionsprozesse unter Jodabspaltung zerlegt wird; die hierbei entstehenden löslichen Jodverbindungen wirken einerseits schädigend auf die Fäulniserreger, — andererseits paaren sie sich mit den seitens der Erreger gelieferten Ptomaïnen zu ungiftigen reizlosen Verbindungen, wie dies Behring[100b] für das Kada-

verin direkt beweisen konnte. — Diese Zersetzung des Jodoforms tritt aber nicht bloß bei Berührung mit faulenden Stoffen ein, sondern es genügt hierzu nach SCHMIDT[113] schon die Einwirkung normaler Körperflüssigkeiten bei Bruttemperatur (z. B. Blut, Hydrocelenflüssigkeit, Urin, Leukocyten u. s. w.), wobei die Jodabspaltung wahrscheinlich im wesentlichen durch den basischen Hexonkern des Eiweißmoleküls bewirkt wird. — Die aus der chirurgischen Praxis bekannte spezifische Heilkraft des Jodoforms bei tuberkulösen Prozessen erklärt sich wahrscheinlich durch Reizwirkung des Jodoforms (bezw. des abgespaltenen Jods) auf das tuberkulöse Gewebe (v. STUBENRAUCH[115]).

Ein Uebelstand, der die praktische Anwendung des Jodoforms (insbesondere aus gewissen gesellschaftlichen Rücksichten) erschwert, ist sein penetranter und überaus charakteristischer Geruch, der sich auch durch künstlich zugesetzte Duftstoffe wie Cumarin und Teerprodukte (»Jodoformbituminat« hat zudem gewebsreizende Wirkung!) nicht ganz verdecken lässt. Man suchte demnach geruchlose Jodoformersatzmittel zu schaffen, indem man das Jodoform in Doppelverbindungen mit anderen Körpern überführte, aus denen sich die wirksame Substanz bei Berührung mit lebenden Geweben und Körperflüssigkeiten wieder abspalten sollte. So gelangte man durch Paarung des Jodoforms mit Hexamethylentetramin zum »Jodoformin« = $(CH_2)_6 . N_4 . CHJ_3$, sowie durch Paarung mit Aethyljodid zum »Jodoformal« = $C_2H_5J . CHJ_3$. Beide Präparate sollen zwar in vitro stärker wirken als Jodoform (REUTER[116]), aber geruchlos sind sie keineswegs, da sie schon bei Berührung mit Wasser in ihre Komponenten zerfallen. Ferner sind von Jodoformeiweißverbindungen KROMAYERS[117] »Jodoformogen«, sowie DIETERICHS »Eigone« zu nennen; betr. letzterer Präparate vergl. die günstigen bakteriologischen Resultate von CRZELLITZER[118] und FISCHER & BEDDIES[119]. — Andere Forscher wandten sich der Aufgabe zu, jodierte aromatische Verbindungen zu finden, die in ähnlicher Weise wie Jodoform bei Berührung mit dem lebenden Gewebe Jod abspalten und die durch ihre physikalischen Eigenschaften befähigt wären als Wundstreupulver zu dienen; vielfach kamen sogar ganz äußerliche Aehnlichkeiten (insbesondere die gelbe Farbe!) eines Präparates in Betracht. Unter der Menge solcher Präparate, die in den letzten Jahren angepriesen wurden, ist unzweifelhaft manches Brauchbare, während viele andere Substanzen die gestellten Erwartungen nicht erfüllt haben. In seiner zusammenfassenden Uebersicht über Jodoformersatzmittel gelangt W. SCHMIDT[120] zu dem Schluss, dass keines derselben das Jodoform betr. seiner Wirksamkeit und Vielseitigkeit erreicht. Ganz allgemein lässt sich sagen (S. FRÄNKEL[121], S. 395 ff.), dass unter den jodierten Substitutionsprodukten der Phenole, Phenolkarbonsäure und ihrer Ester nur diejenigen als Jodoformersatz dienen können, die das Jod leicht abspaltbar in der Seitenkette enthalten, nicht aber die im Kern jodierten Verbindungen; natürlich können letztere (wie z. B. das Trijodkresol) durch ihren aromatischen Kern (Kresolgruppen) sonstige antiseptische Wirkungen ausüben. Von diesem Gesichtspunkt aus ist es zu verstehen, dass das »Aristol« (= Dithymoldijodid) (HELLER[122]) und das »Europhen« (= Isobutylorthokresoljodid) (CHRISTMANN[123]) brauchbare Jodoformersatzmittel sind und auch bei Versuchen in vitro sich ähnlich wie Jodoform verhalten; dagegen sind z. B. das »Sanoform« (= Dijodsalicylsäuremethyläther) (SCHLESINGER[124]), das Loretin (= Meta-Jodorthoxychinolinanasulfosäure), sowie das »Nosophen (= Tetrajodphenolphthaleïn) und sein als »Antinosin« bezeichnetes Na-Salz (LIEVEN[125]) unfähig im Organismus Jod abzuspalten; dasselbe gilt auch von

»Sozojodol« (= Dijodparaphenolsulfosäure), das schon als Säure und noch viel weniger als Neutralsalz (mit Na oder K) nur sehr geringe antiseptische Wirkung hat (LÜBBERT [117b]), während die energische Wirksamkeit seines Hg-Salzes (SPIRIG [126]) selbstverständlich nur auf dem Hg-Gehalt beruht. — Dagegen scheinen im Kern jodierte Pyrrole und Thiophene zur Jodabspaltung im Organismus befähigt zu sein; in ersterer Beziehung sei das »Jodol« (= Tetrajodpyrrol) genannt, das jedoch nach RIEDLIN [127] nur sehr geringen Wert hat; andererseits das Thiophendijodid (SPIEGLER [128]), bei dem Jodabspaltung im Organismus (durch Harnuntersuchung!) direkt nachgewiesen und das schon in vitro, mehr noch in Wunden, antibakteriell wirksam ist.

Endlich sind unter den Jodoformersatzmitteln noch gewisse Wismutsalze zu nennen; so zunächst das »Airol« (eine basische Wismut-Oxyjodidverbindung), das nach HÄGLER [129] schon in feuchter Luft, mehr noch in Berührung mit dem lebenden Gewebe Jod abspaltet und in vitro sich ganz analog verhält wie Jodoform (auch hier sind Choleravibrionen am empfindlichsten!). Andere Bi-Salze, wie z. B. das »Dermatol« (= basisch-gallussaures Bi) (ROHRER [134]) oder das »Xeroform« (= Bi-Tribromphenylat) (HESSE [130], DRÄER [133]) enthalten gar kein Jod und können daher lediglich in ihrer Eigenschaft als Wundstreupulver, nicht aber nach ihrer chemischen Wirkung, als Jodoformersatz bezeichnet werden. Letzteres gilt auch von dem »Ichthoform« (= Thiohydro-carbur. sulfon. formaldehydat.), ein schwarzbraunes unlösliches Pulver, das durch Formaldehyd-Abspaltung wirkt und bereits in vitro ziemlich bedeutende entwicklungshemmende Wirksamkeit zeigt (AUFRECHT [131], RABOW & GALLI-VALERIO [132]); hierher gehört endlich auch das »Gallicin« (= Gallussäure-Methyläther) (MERZ [135]).

10. Phenol (Karbolsäure) und Kresole.

Dem Benzol (Benzin), C_6H_6, kommt nur eine gewisse entwicklungshemmende (CHASSEVANT [136]), nicht aber baktericide Wirkung zu (RUEPP [137]); Milzbrandsporen erwiesen sich selbst nach 20tägigem Aufenthalt im Benzol völlig ungeschädigt (R. KOCH [9]).

Das Phenol (Karbolsäure), $C_6H_5 \cdot OH$, spielt in der Desinfektionspraxis eine ganz hervorragende Rolle. Zwar steht seine desinfizierende Wirksamkeit weit hinter derjenigen des Sublimats zurück; auch ist die Karbolsäure ziemlich teuer, übelriechend und giftig (in den zur Anwendung gelangenden 3—5proz. Lösungen sogar weit stärker giftig als die 1promill. Sublimatlösung!) und erzeugt auf der menschlichen Haut zuweilen Aetzwirkungen (Parästhesieen, sogar Gangrän); doch werden alle diese Nachteile reichlich aufgewogen durch die große Zuverlässigkeit, mit der die Karbolsäure unter allen Umständen und unbeirrt durch andere in der Desinfektionsflüssigkeit vorhandene Substanzen (Eiweißkörper, Salze, Alkalien, Säuren) ihre Wirkung ausübt. Im vorteilhaften Gegensatz zu den meisten anorganischen Desinfizientien (insbesondere den Metallsalzen) besitzt nämlich die Karbolsäure eine sehr feste, nur schwierig angreifbare chemische Konstitution, und die wenigen Verbindungen, welche die Karbolsäure mit Säuren oder Alkalien bildet, wirken selbst wieder desinfizierend. In eiweißhaltigen Flüssigkeiten tritt zwar unter der Einwirkung von Phenol und Kresolen auch eine Ausfällung ein, jedoch sehr langsam, erst binnen Stunden oder Tagen (SCHÜRMAYER [141]). In nicht ganz reinen Phenolpräparaten tritt unter dem Einfluss des Lichtes Rotfärbung ein, die jedoch für die desinfizierende Wirksamkeit irrelevant ist. — Entwicklungshemmung zeigt sich erst

bei einem Karbolgehalt des Nährsubstrats von 1 : 1250 und wird vollständig bei 1 : 850 (R. KOCH[9]). Vegetative Formen der verschiedensten Krankheitserreger werden durch 3proz. Karbolsäure ausnahmslos in 8 Sekunden abgetötet (GÄRTNER & PLAGGE[112]); diese Konzentration ist daher für die gewöhnliche Desinfektionspraxis vollständig ausreichend. — Abtötung von Milzbrandsporen lässt sich bei gewöhnlicher Temperatur selbst durch Einwirkung 7proz. Karbolsäure — in größerer Menge löst sich Phenol in Wasser nicht auf) — und bei einer Einwirkungsdauer von 38 Tagen nicht mit Sicherheit erreichen (GEPPERT[143]); vergl. analoge negative Resultate betr. 5proz. Karbollösung bei GUTTMANN & MERKE[144]; auch durch unverdünntes Acid. carbol. liquefactum (von ca. 90% Phenolgehalt) lässt sich kein stärkerer Effekt erzielen (KRÖNIG & PAUL[8]); immerhin zeigt sich nach 24stündiger Einwirkung der 5proz. Lösung ein großer Teil der Sporen abgetötet. Dagegen lässt sich durch Erwärmung auf 37° der desinfektorische Effekt der Karbolsäure so verstärken, dass sichere Abtötung sämtlicher Sporen in 5proz. Lösung binnen 3 Stunden, in 4proz. nach 4 Stunden, in 3proz. nach 24 Stunden eintritt (NOCHT[145]). Auch durch Zusatz von Salzsäure und Weinsäure LAPLACE[10b], JÄGER[27]), sowie insbesondere durch NaCl und Neutralsalze (vergl. oben S. 190) lässt sich die Wirksamkeit der Karbolsäure sehr steigern; dagegen wirkt jeder Alkoholzusatz ungünstig und Karbollösungen in absolutem Alkohol sind völlig unwirksam (vergl. oben S. 190f.).

Die drei isomeren **Kresole**

```
      C·CH3                C·CH3                C·CH3
     /     \              /     \              /     \
   HC       C·OH        HC       CH          HC       CH
   |        ||          |        ||          |        ||
   HC       CH          HC       C·OH        HC       CH
     \     /              \     /              \     /
      CH                   CH                   C·OH
```

Orthokresol (1 · 2) Metakresol (1 · 3) Parakresol (1 · 4)

sind in reinem Zustande von C. FRÄNKEL[151], BUTTERSACK[146], SCHÜTZ[148], GRUBER[152], HAMMERL[147b], sowie in Form des als »Trikresol« (SCHERING) bezeichneten Gemisches von HAMMERL[147a], BRONSTEIN[119], OEHMICHEN[150] untersucht worden. Dieselben sind der Karbolsäure an desinfizierender Wirksamkeit bedeutend überlegen (vegetative Formen durch 1% Ortho- und Parakresol schon in 1 Minute getötet, noch rascher durch Metakresol!), insbesondere in eiweißhaltigen Flüssigkeiten, aber allerdings auch giftiger als Phenol (besonders die Paraverbindung). Im Wasser sind sie nur wenig löslich (Orthokresol zu 2,5%, Parakresol zu 1,8%, Metakresol zu 0,5%). Letzterer Umstand erschwerte lange Zeit eine rationelle Verwendung der sog. »**rohen Karbolsäure**«, einer braunen dickflüssigen sehr billigen Substanz, die bei der Karbolsäuregewinnung als Rest zurückbleibt und — neben (für die Desinfektion wertlosen) Kohlenwasserstoffen und Pyridinbasen, sowie geringen Mengen von Phenol u. s. w. — als wirksamen Bestandteil eben die (zwischen 185° und 205° C siedenden) Kresole enthält (C. FRÄNKEL[151]). — Die Prozentziffern, die zur Bezeichnung des Wertes der verschiedenen im Handel vorkommenden Präparate dienen, z. B. »25proz. rohe Karbolsäure«, beziehen sich auf Löslichkeit in Natronlauge. — Die in der

rohen Karbolsäure enthaltenen Kresole lassen sich durch verschiedene Methoden in Lösung bringen und nutzbar machen*):

a) Durch Vermischung der rohen Karbolsäure mit gleichen Volumteilen roher Schwefelsäure erhielten LAPLACE[10b] und C. FRÄNKEL[151] eine sirupartige, im Wasser leicht lösliche Flüssigkeit von sehr bedeutender desinfektorischer Wirksamkeit.

Letztere ist am stärksten, wenn die bei der Mischung auftretende spontane Erhitzung durch sorgfältige Kühlung und langsames Eingießen der Schwefelsäure in dünnem Strahle vermieden wird; es bleiben dann die Kresole als solche in saurer Lösung, während dieselben in der heißbereiteten Lösung (durch Eintritt der SO_3H-Gruppe an Stelle der CH_3-Gruppe) in die weniger wirksamen Phenolsulfosäuren übergeführt werden; außerdem geht in der heißen Lösung die Orthophenolsulfosäure (= »Aseptol«) (HUEPPE[153a]) in die weniger wirksame Paraverbindung über. Zur Charakterisierung des Desinfektionswertes dieser verschiedenen Klassen von Körpern diene, dass Milzbrandsporen:

durch Phenol (Karbolsäure) selbst in 7proz.-Lösung und noch nach 40 Tagen noch nicht abgetötet sind,

durch Ortho- und Paraphenolsulfosäure in 5proz. Lösung binnen 3 bezw. 12 Tagen abgetötet sind,

durch ein Gemisch aller drei Kresole in saurer Lösung in 0,3proz. in 8—20 Stunden abgetötet sind.

Hierher gehört auch das sog. »Sanatol« (BOLIN[154]), sowie die durch Säureaufschließung des rohen Naphtha (»Masut«) (BARTOSCHEWITZ[155]) und des russischen Nadelholzteers (NENCKI & SIEBER[156]) erhaltene Desinfizientien. Leider sind diese so überaus wirksamen und dabei billigen sauren Lösungen nur für die grobe Desinfektion geeignet (Ställe, Aborte u. s. w.).

b) Dagegen lassen sich durch Aufschließung der rohen Karbolsäure mittelst Alkalien wirksame Substanzen gewinnen, welche die infizierten Objekte nicht beschädigen und auch für chirurgische Desinfektionspraxis verwendbar sind. Die beiden hauptsächlichen Repräsentanten der für letzteren Zweck vorgeschlagenen Körper, das »Kreolin« und das »Lysol«, unterscheiden sich schon äußerlich dadurch, dass bei Verdünnung mit Wasser das Kreolin milchige Emulsionen giebt, während Lysol ganz klar in Lösung geht.

Ueber den Grund dieses verschiedenartigen Verhaltens von Körpern, die doch in prinzipiell gleicher Weise (nämlich durch Aufschließung der rohen Karbolsäure mittelst Seife) gewonnen sind, ist viel gestritten worden. Nach R. OTTO & BECKURTS[157] sollte das ausschlaggebende Moment darin zu suchen sein, dass zur Herstellung des Kreolins eine Harzseife, zum Lysol dagegen eine Leinölseife verwendet ist; ENGLER[158] nahm an, dass im Kreolin eine Lösung der Seife im Teeröl vorliege — während Lysol umgekehrt eine Lösung des Teeröls in der Seife sei (daher im ersteren Falle das Trübwerden durch Ausscheidung feinster Teeröltröpfchen bei Wasserzusatz!). HUEPPE[153b] jedoch stellte fest, dass es lediglich auf das Ausgangsmaterial ankomme, bezw. auf das Prozentverhältnis der (unlöslichen) Kohlenwasserstoffe zu den (löslichen)

*) Die Verwendung der reinen Kresole (z. B. »Kresol. liquefact. Nördlinger« = Orthokresol mit etwas Wasser vermischt) zur Desinfektion im Großen verbietet sich wegen ihres hohen Preises, während die rohe Karbolsäure ein sehr billiges Ausgangsmaterial darstellt.

Kresolen in demselben; Teeröle, die an Kohlenwasserstoffen reich sind, geben mit Seife nur Emulsionen (Kreolin mit höchstens 27 % Kresolgehalt), während Teeröle, die viel Kresole und wenig Kohlenwasserstoffe enthalten, klare Lösungen geben (Lysol mit etwa 50 % Kresolgehalt). HAMMER[159a] konnte dies durch direkte Versuche mit reinen Substanzen der einen und der anderen Gruppe (Kresol einerseits — Xylol und Petroleum andererseits) bei Auflösung derselben in gleichen Seifemengen beweisen; die beiden letzteren Substanzen gaben erst mit der sechsfach größeren Seifenmenge, als es beim Kresol der Fall war, klare Lösungen, sonst nur Emulsionen; auch ließ sich einerseits durch Seifenzusatz zum Kreolin eine klare Lösung erzielen — und andererseits erzeugte ein Zusatz von Xylol zu der vorher klaren Lysollösung sofort Trübung; endlich ist noch bemerkenswert, dass die Löslichkeit der Kohlenwasserstoffe durch gleichzeitige Anwesenheit von Phenol befördert wird (wie das im Lysol der Fall ist). — Unter den verschiedenen Kreolinen sind einerseits die englischen Präparate »Creolin Pearson«, »Jeyes. Fluid«, »Izal« (O. NEUMANN[160]) — (hierher gehört auch das ganz ähnlich zusammengesetzte und dabei billigere »Creolin Austria«, HAMMER[159c]) — andererseits das sog. deutsche »Kreolin Artmann« zu unterscheiden; das letztere hat einen weit geringeren Desinfektionswert. Der Unterschied (WEYL[161], HENLE[162]) liegt teils im Ausgangsmaterial (im englischen Kreolin mehr Kresol, im deutschen mehr Kohlenwasserstoff) teils in der Natur des Emulgens (im englischen Präparat Harzseife, im deutschen ein gummiähnlicher Stoff). Jedoch scheint die Zusammensetzung des »ARTMANNschen Kreolins« im Laufe der Zeit erheblich gewechselt zu haben; PAUL & KRÖNIG[8] (S. 82) berichten im Jahre 1897 von einem derartigen Präparat, das eine von der soeben geschilderten völlig abweichende chemische Konstitution hat und dessen Desinfektionswert in den Versuchen mit Milzbrandsporen etwa denjenigen des Creolin Pearson gleichkam.

Die bakteriologischen Prüfungen des Kreolins (v. ESMARCH[163], SIRENA & ALESSI[164], HENLE[162], HÜNERMANN[165]) sind in ihren Einzelheiten zum Teil widersprechend; die Erklärung kann einmal in der Verschiedenartigkeit der Präparate liegen (ungleicher Kresolgehalt je nach dem Ausgangsmaterial), andererseits auch darin, dass die frischbereitete wässerige Lösung stärker desinfiziert als eine solche, die einige Zeit gestanden hat (HENLE). Nach BEHRING[1b] verhält sich der Desinfektionswert von Karbolsäure, Kresol und Kreolin in Bouillon ungefähr wie 1 : 3,5 : 10; in eiweißhaltigen Flüssigkeiten jedoch nimmt (aus noch unaufgeklärten Gründen) die Wirksamkeit des Kreolins sehr stark ab und ist z. B. in Blutserum etwa 50mal geringer als in Bouillon und 3—4mal geringer als der entsprechende Desinfektionswert der Karbolsäure (BEHRING[13d]). Milzbrandsporen werden selbst durch reines Kreolin, und selbst bei einer Einwirkungsdauer von 5 Wochen, nicht getötet (HÜNERMANN[165], PAUL & KRÖNIG[8]); die entgegenstehenden positiven Resultate EISENBERGS[166] sind (wegen Mitübertragung von Desinficiens auf das Nährsubstrat) nicht einwandfrei. — Entsprechend seiner chemischen Konstitution hat Lysol eine viel stärkere desinfizierende Wirkung; in 0,3proz. Lösung vernichtet es Eiterkokken in Bouillon in 30 Minuten. Die Wirkung auf Milzbrandsporen ist bei gewöhnlicher Temperatur nur gering (nach HAMMER[159b] durch 0,5proz. Lösung erst in 8 Tagen abgetötet — nach PAUL & KRÖNIG[8] in 2proz. Lösung in 4 Tagen nur sehr geringe Wirksamkeit); durch gleichzeitige Erwärmung lässt sich jedoch der Effekt so steigern, dass z. B. bei 55° in 10proz. Lösung

schon binnen 5 Minuten alle Sporen sicher absterben. In eiweißhaltigen Flüssigkeiten ist der Desinfektionswert des Lysols herabgesetzt, aber nicht in so erheblichem Grade wie beim Kreolin. — In hartem Wasser giebt das Lysol trübe Lösungen (durch Ausfällung der Erdalkalien). Die Lysollösungen sind schlüpfrig, was für manche Zwecke lästig empfunden wird, in andern Fällen aber (z. B. für den Geburtshelfer) einen Vorteil bedeutet. — Betreffs der Verwendung des Lysols zur Sputumdesinfektion vergl. im Abschnitt »Spezielle Prophylaxe«, S. 83.

Präparate von ähnlicher chemischer Konstitution und Wirksamkeit wie das Lysol (und zum Teil billiger) sind: »Sapokresol« (WOLF[167]), — »Sapokarbol« (ROLL[168]), — »Kresapol« (TAVEL & TOMARKIN[169]), — »Bacillol« (CRAMER[171], ENGELS[170]) und das von Kohlenwasserstoffen völlig freie »Kresol-Raschig« (SCHÜRMAYER[172]). — Bemerkenswerten Erfolg hat auch die Kombination von Trikresol mit Aethylendiamin ana (= »Kresamin«) gegeben (SCHÄFFER[19], ECKSTEIN[173]); das Präparat tötet in 2proz. Lösung in Wasser suspendierte Milzbrandsporen schon nach 2 Tagen, in Blutserum dagegen selbst in 5proz. Lösung noch nicht in 42 Tagen; wegen seiner (durch die eiweißlösende Eigenschaft der organischen Base vermittelten) Tiefenwirkung ist es vielleicht zur Händedesinfektion geeignet.

Speziell für die grobe Desinfektion (Abscheuern von Böden, Holzwerk u. s. w.) ist endlich die NOCHTsche[145] Karbolseifenlösung berechnet, d. h. eine heiß bereitete Lösung von 6 % Schmierseife und 5 % roher (sog. »100proz.«) Karbolsäure, die auch nach dem Erkalten klar bleibt; etwa vorhandene Teertropfen können, um Beschädigungen der zu desinfizierenden Gegenstände zu vermeiden, durch Abseihen entfernt werden. Das Präparat ist sehr billig, überall leicht herzustellen und hat den großen Vorteil, gleichzeitig Reinigung und Desinfektion zu leisten. Vegetative Formen werden bei gewöhnlicher Temperatur durch $1^1/_2$proz. Lösung in 30 Minuten, Milzbrandsporen bei 50° in 5proz. Lösung binnen 6 Stunden sicher abgetötet.

c) Die in der rohen Karbolsäure enthaltenen Kresole lassen sich auch in neutrale Lösung bringen durch Zusatz gewisser Salze; HUEPPE[153b] fand zu diesem Zweck zuerst das Natriumsalicylat brauchbar, später auch die Salze aller Orthooxybenzoësäuren sowie der Orthobenzolsulfosäuren und der entsprechenden Naphthalinderivate. Am besten bewährte sich ein Gemisch aller drei Kresole mit kresolinsaurem Natrium als Lösungsmittel. Diese von HUEPPE[153b] und HAMMER[159b] als »Solveol« bezeichnete und für die chirurgische Antisepsis empfohlene (HILLER[174]) Mischung enthält keine wertlosen Pyridine und Kohlenwasserstoffe, sondern nur Kresole im Verhältnis von etwa 24 % (d. h. etwa halb soviel als das Lysol). Der Desinfektionswert des Solveols ist etwas geringer als der des Lysols, wenn man zum Vergleich Lösungen von gleichem Kresolgehalt heranzieht (VAHLE[175], SCHÜRMEYER[141a], SCHÜTZ[176]). — Ein ähnliches, aber für die grobe Desinfektion berechnetes Präparat ist das »Solutol« (HUEPPE[153c]), durch Auflösung von Rohkresol im Ueberschuss in Natronlauge bereitet; hierbei bildet sich Kresolnatrium, welches das Kresol in Lösung hält; Solutol enthält ca. 60 % Kresol, wovon $^1/_4$ frei, $^3/_4$ an Na gebunden. Nach HUEPPE soll das Solutol in 0,5proz. Lösung alle vegetativen Keime binnen 5 Minuten, Sporen in 10proz. Lösung in 3 Tagen, in 20proz. Lösung in 2 Tagen töten; PAUL & KRÖNIG[8] hingegen sahen selbst bei Anwendung konzentrierten Solutols noch nach 4 Tagen nicht vollständigen Effekt (wenn auch die allermeisten

Sporen abgestorben waren) und 2,5proz. Lösung war fast ganz unwirksam; bei gleichzeitiger Erwärmung auf 55° soll nach HUEPPE die Abtötung der Sporen schon binnen 5—10 Minuten erfolgen.

Auf der direkten (wenn auch geringen) Wasserlöslichkeit der Kresole (vergl. oben S. 221) beruht endlich ein speziell für lange Einwirkungsdauer (bei Desinfektion von Grubeninhalt, Urinkotgemischen u. s. w.) berechnetes Präparat, das sog. »Saprol«, welches in glücklicher Weise Desodorisation und Desinfektion vereinigt (SCHEURLEN[177], LASER[178], KEILER[179], PFUHL[180]) und dabei außerordentlich billig ist (1 kg = 40 Pfg.). »Saprol« ist ein Gemisch von 80 Teilen roher (ca. »50—60proz.«) Karbolsäure mit 20 Teilen Mineralöl und enthält etwa 40—45% Kresol. Die desinfizierende Wirkung des Saprols ist gleich der einer Kresollösung von gleichem Prozentgehalt. Das Saprol ist (dank der Mineralölbeimischung) leichter als Wasser und schwimmt daher, der zu desinfizierenden Flüssigkeit zugesetzt, auf deren Oberfläche in Form einer dünnen Deckschicht; letztere verhindert einerseits das Entweichen von Fäulnisgasen und wirkt also desodorisierend, — andererseits giebt sie allmählich Kresol an die zu desinfizierende Flüssigkeit ab. In dünnen Fäkalflüssigkeiten wird aus dem zugesetzten Saprol binnen 2—3 Tagen etwa der dritte Teil des darin enthaltenen Kresols abgegeben (SCHEURLEN); bei einem Saprolzusatz von 2% kann man also mit Sicherheit darauf rechnen, dass in der zu desinfizierenden Flüssigkeit überall (abgesehen von dicken Fäkalmassen) ein Kresolgehalt von 0,5% zustande kommt, eine Konzentration, die eine sichere Abtötung aller vegetativen Krankheitserreger garantiert.

Vergl. betr. der durch Aufschließung der rohen Karbolsäure gewonnenen Desinfizientien die ausführliche Uebersicht von DRÄER[181] (daselbst Litteratur).

11. Andere Benzolderivate und höhere Homologe.

Von Kohlenwasserstoffen sei außer dem bereits S. 220 erwähnten Benzol zunächst das »Ichthyol«, ein Gemenge schwefelhaltiger Kohlenwasserstoffe, genannt, das nach LATTEUX[182] in 3—7proz. Lösungen binnen 5 Minuten die verschiedenen vegetativen Formen abtötet. Ein ähnliches Präparat ist das sog. »Anytin«, welches ein sehr starkes Lösungsvermögen für sonst in Wasser nur wenig oder gar nicht lösliche Stoffe (Kresol, Jod u. s. w.) besitzt; die so gewonnenen Lösungen heißen »Anytole« und zeigen sehr starke baktericide Eigenschaften (LÖFFLER[183]); z. B. tötet das Metakresol-Anytol (mit einem Kresolgehalt von 40%) in 3proz. Lösung alle vegetativen Keime schon in 2—3 Minuten, sowie in 5—10proz. Lösung selbst die resistentesten Milzbrandsporen binnen 36 Stunden. Anytin und Anytol zeigen (ähnlich wie Ichthyol) ein gewisses elektives Verhalten gegenüber verschiedenen Bakterienarten, indem Typhus- und Cholerabazillen nur verhältnismäßig wenig, dagegen Diphtherie-, Milzbrandbazillen und Streptokokken stark beeinflusst werden.

Anilin ($C_6H_5 \cdot NH_2$) besitzt stark entwicklungshemmende Eigenschaften; vollständiger Effekt schon bei einem Zusatz von Anilinwasser zum Nährboden im Verhältnis von 1 : 5 (RIEDLIN[138]). — Acetanilid (»Antifebrin«) hat nach LÉPINE[139] und WALSH[140] nur geringe entwicklunghemmende, gar keine baktericide Wirksamkeit.

Von Substitutionsprodukten des Phenols ist Parachlorophenol ($C_6H_4 \cdot Cl \cdot OH$) stärker wirksam als die zwei isomeren Verbindungen, von SPENGLER[184]

in 2proz. Lösung zur Sputumdesinfektion empfohlen; Trinitrophenol (= »Pikrinsäure«), $C_6H_2 \cdot (NO_2)_3 \cdot OH$ wirkt nach DE LA CROIX[185] in 0,1proz. Lösung entwicklungshemmend, in 0,5—1proz. bakterieid.

Von höheren Phenolen ist das Orthodioxybenzol, $C_6H_4(OH_2)$ [1.2], (= »Pyrokatechin«) von DUGGAN[186], die Meta- und Paraverbindung (= »Resorcin« bezw. »Hydrochinon«) von LÜBBERT[187] untersucht worden; antiseptischer Wert gering, vollständige Entwicklungshemmung des Staph. pyog. aur. erst bei einem Gehalt von 1 bezw. $^1/_4\%$. Der Pyrokatechin-Aethyläther (unter den Bezeichnungen »Thanatol«, »Guäthol«, »Ajakol«) soll nach VAS[188] in 1—2promill. Lösungen vegetative Formen abtöten. — Das »Kreosot«, ein wechselndes Gemenge von Guajakol, $C_6H_4 \langle {OCH_3 \atop OH}$ [1.2], und Kreosol $C_6H_3 \begin{cases} CH_3 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$ [1.3.4], tötet nach GUTTMANN[189] sporenfreie Bazillen in 0,3proz. Lösung in 1—2 Minuten und hemmt die Entwicklung der Tuberkelbazillen auf erstarrtem Blutserum schon bei einem Gehalt des Nährbodens von 1 : 2000. Auch das Guajakol für sich allein untersucht (KUPRIANOW[190]), steht an desinfizierender Wirksamkeit dem Karbol und Kresol nach; durch 33proz. Alkoholzusatz soll seine Wirkung gesteigert werden.

Unter den Säuren, die sich vom Benzolkern ableiten, wirkt die Benzoësäure ($C_6H_5 \cdot COOH$) schon in Verdünnung von 1:2000 in Fäulnisgemischen (SALKOWSKI[191a], BUCHOLTZ[192], DE LA CROIX[185]) und bei 1 : 400 auf Eiterkokken (LÜBBERT[187]) entwicklungshemmend, lässt dagegen Milzbrandsporen selbst nach monatelanger Einwirkung völlig unbeeinflusst (R. KOCH[9]). In der Reihe der Homologen der Benzoësäure: Phenylessigsäure, Phenylpropion- und -buttersäure steigt nach PARRY LAWS[193] der Desinfektionswert mit dem Molekulargewicht (d. h. gerade umgekehrt wie bei den Fettsäuren!). — Die Salicylsäure = Orthooxybenzoësäure $C_6H_4 \langle {OH \atop COOH}$ [1.2] hemmt die Entwicklung der Staphylokokken bei 1 : 655 (LÜBBERT[187]), des Milzbrandbacillus bei 1 : 1500 (R. KOCH[9]), hat dagegen nur geringe baktericide Kraft (SAMTER[195]) und ist gegenüber Sporen ganz wirkungslos. Die Para- und Metaverbindungen sind hier sowohl, wie bei der höheren homologen Kresatinsäure unwirksam (WEHMER[194]). — Die Salicylsäurephenylester $C_6H_4 \langle {OH \atop COO} \| C_6H_5$ (= »Salol«) ist von NENCKI (unten bei S. FRÄNKEL S. 373 ff.) für die Darmdesinfektion (vergl. jedoch oben S. 195) vorgeschlagen worden, indem unter dem Einfluss des Pankreasfermentes der Ester allmählich verseift und die wirksame Phenylgruppe (an der in der Formel mit ‖ bezeichneten Stelle!) abgespalten wird. Parachlorosalol soll noch stärker wirksam sein (entsprechend der Ueberlegenheit des Parachlorophenols über die Karbolsäure). — Salicyl- und Benzoësäure-Aldehyd wirken in 0,1proz. Lösung entwicklungshemmend (SALKOWSKI[191b]). — Tannin (Gerbsäure) $C_6H_2 \langle {(CH)_3 \atop COOH}$ tötet Colibazillen und Staphylokokken in $^1/_2$proz. Lösung in 2 Stunden (WALLICZEK[196]).

Die Naphthalingruppe weist energische Desinfizientien auf; Naphthalin selbst, $C_{10}H_8$, ist nach BOUCHARD (cit. bei RIDEAL[186] S. 178) stärker wirksam als Phenol. Noch intensiver wirken α- und β-Naphthol, $C_{10}H_7 \cdot OH$ (MAXIMOVITCH[197], STEWART & STERNBERG[198]), indem z. B. Cholerabazillen schon durch Lösungen von 1 : 16 000 in ihrer Entwicklung gehemmt und durch $^1/_2$promill. Lösung in 15 Minuten abgetötet werden.

Die *α*-Oxynaphthoësäure hat nur sehr schwache desinfizierende Wirksamkeit (LÜBBERT[112b]); dasselbe gilt auch von »Alumnol« (= Al-Salz einer Naphtholsulfosäure) (HEINTZ & LIEBRECHT[199]), doch ist die entwicklungshemmende Wirksamkeit dieses Präparats recht beträchtlich (schon in 0,1 promill. Lösung merklich, bei 4 promill. vollständig). Thymol, $C_{10}H_{14}$, ist ein energisches Desinficiens; Entwicklungshemmung schon bei 1 : 80000 merklich (R. KOCH[9]), bei 1 : 10000 gegenüber Staph. pyog. aur. vollständig (LÜBBERT[187]); Abtötung von Eiterkokken bei 37° durch 0,1 proz. Lösung in 10—15 Minuten (PANE[200]). Terpentinöl zeigt nach R. KOCH[9] schon von 1 : 75000 an merkliche entwicklungshemmende Eigenschaften; Milzbrandsporen in reinem Terpentinöl binnen 5 Tagen abgestorben. Die ziemlich erheblich desinfizierende Wirksamkeit des Terpentinöls (GRAWITZ[207]) wird in Gelatine sehr stark herabgesetzt (CHRISTMAS-DIRCKINCK-HOLMFELD[208]). — Kampfer und Menthol (BEHRING[1b]) wirken in 2 promill. entwicklungshemmend; die Wirksamkeit des Kampfers lässt sich durch mäßige Erwärmung (bis 45°) erheblich steigern (LÖWENSTEIN[209]).

12. Alkaloïde (Chinolinderivate u. s. w.).

Chinolin selbst wirkt in 0,2 proz. Lösung entwicklungshemmend (DONATH[201]); noch stärker wirkt Chinolinrhodanat (EDINGER & TREUPEL[202]). — Von Oxychinolinderivaten sind zu nennen: »Chinosol« (auch in Pastillenform käuflich!) tötet Eiterkokken in 0,1 proz. Lösung in 15 Min. (BARSZCZEWSKI[203]); — »Diaphtherin« (= Oxychinaseptol, d. h. 2 Moleküle Oxychinolin durch 1 Molekül Orthophenolsulfosäure gekuppelt) hat stark entwicklungshemmende Wirksamkeit (EMMERICH & KRONACHER[204], ROHRER[205]). Der entwicklungshemmende Wert folgender Substanzen für Staph. pyog. aur. ergab nach LÜBBERT[187]: Kairin 1 : 407, Thallin 1 : 1100, Chinin. muriatic. 1 : 550, Morphin. muriatic. erst bei ca. 1 : 50, Antipyrin erst bei 1:26! Antipyrin tötet nach VIANNA[206] Diphtheriebazillen in 5 proz. Lösung erst in 24 Stunden.

13. Organische Farbstoffe.

Unter denselben befinden sich, wie bereits R. KOCH[7] erkannt hat, eine Anzahl starkwirkender Desinfizientien; nach BEHRING[13b] ist der entwicklungshemmende Wert von Cyanin und Malachitgrün gegenüber Milzbrandbazillen in Blutserum ca. 1 : 40000, d. h. demjenigen des Sublimats mehrfach überlegen. Methylviolett oder Pyoktanin (STILLING[210], JANOWSKI[211]) wirkt gleichfalls bei einem Gehalt von 1 : 10000 entwicklungshemmend auf die verschiedensten Krankheitserreger, doch konnten GARRÉ & TROJE[112] noch nach 12 stündiger Einwirkung einer 1 promill. Lösung keine Abtötung erreichen. Gelbes Pyoktanin (»Auramin«) äußert erst bei 1 : 1000 entwicklungshemmenden Einfluss (LUNKEWITSCH[213]). — Chrysarobin wurde von CAMPANA[214] gegenüber Eiterungen wirkungslos befunden. Uebrigens hat nach S. FRÄNKEL (l. c. S. 421) die antiseptische Wirksamkeit der Farbstoffe nichts zu thun mit denjenigen Atomgruppen ihres Moleküls, an welche die Farbwirkung gebunden ist; der antiseptische Wert eines Präparats hängt von dem allgemeinen chemischen Aufbau und insbesondere von der Beschaffenheit des aromatischen Kerns ab. Auch das sehr auffallende elektive Verhalten der Farbstoffe, das sich bezüglich der Desinfektionswirkung in ähnlicher Weise geltend macht wie betr. der Färbbarkeit, (indem z. B. Malachitgrün auf Milzbrand- und Cholerabazillen etwa 100mal intensiver einwirken als auf Typhusbazillen!), beschränkt sich nicht allein auf die Gruppe der Farbstoffe, sondern tritt hier

nur besonders augenfällig hervor; analoge elektive Wirkungen finden sich ja auch bei ungefärbten Substanzen, sowohl in pharmakologischer Beziehung als betr. Desinfektionswirkung (vergl. z. B. bei Formalin und Lysoform!).

14. Aetherische Oele.

Gewisse ätherische Oele haben sehr starke antibakterielle Eigenschaften und kommen hierin fast einer 1promill. Sublimatlösung nahe. So fand schon R. Koch[9], dass das Senföl gegenüber Milzbrandbazillen in Bouillon schon bei einer Verdünnung von 1 : 330000 merkliche, bei 1 : 33000 vollständige Entwicklungshemmung ausübt. Hier wie beim Knoblauchsaft, der in 2proz. Lösung Cholerabazillen binnen 2 Minuten abtötet (Ingianni[215], Casella[216]), beruht die Wirkung auf dem Gehalt an Sulfallyl. Spezielle Versuchsreihen über die baktericide Wirkung ätherischer Oele (in Substanz oder in Emulsion mit Nährsubstrat) vergl. bei Chamberland[217] und Cadéac & Meunier[218]; der Desinfektionswert der verschiedenen Oele ist sehr ungleich, indem manche selbst nach 10tägiger Einwirkung gar keinen schädigenden Effekt ausüben, während andere, wie z. B. das Ceyloner Zimmetöl vegetative Keime binnen 12 Minuten abtöten; auch im Blutserum entfaltet Zimmetöl eine sehr erhebliche entwicklungshemmende Wirksamkeit, welche diejenige der Karbolsäure um das Dreifache übertraf (Behring[1b]). Manche Oele wirken nur in Substanz, nicht aber in Emulsion, z. B. Rosmarin-, Lavendel- und Eucalyptusöl (Riedlin). Auch in Dampfform enthalten manche ätherische Oele (insbesondere Zimmet-, Origanum-, Fenchel-, Lavendel- und Nelkenöl) sehr energische baktericide Eigenschaften (Chamberland[217], Omeltschenko[219], Blaizot & Cadalguès[220]), oft schon nach einer nur wenige Minuten betragenden Einwirkungsdauer; andere Oele (Niaouli- und Cajaputöl) wirken in Dampfform nur entwicklungshemmend (Forné[221]). Bemerkenswert ist, dass nach Omeltschenko[219] das Absterben der Bakterien unter der Einwirkung flüchtiger Oele mit einer Abnahme der Färbbarkeit durch Anilinfarben und mit körniger Degeneration des Bakterienleibes einhergeht. — Auch der Tabakrauch wirkt auf manche Bakterien entwicklungshemmend, insbesondere auf Choleravibrionen und Bac. Friedländer (Tassinari[222]); nach Körner[223] erklärt sich hierdurch vielleicht die Seltenheit des Zahnkaries bei starken Rauchern. Diese antibakterielle Wirkung beruht sicher nicht auf den im Tabakrauch enthaltenen (sehr kleinen) Nikotinmengen, da dieses Alkaloid selbst bei einem Zusatz von 0,5 % zu Nährbouillon nicht entwicklungshemmend wirkt (Hébert[224]); vielmehr sind nach Falkenberg[225] die wasserlöslichen Bestandteile des Tabakrauchs dafür verantwortlich zu machen; nach Durchleiten durch Wasser verschwindet die antibakterielle Wirkung. Von den Dämpfen der im Tabakrauch vorkommenden Pyridinbasen wies Falkenberg[221] direkt nach, dass sie bei genügend langer Einwirkungsdauer selbst dicke Schichten von Bakterien durchdringen und abtöten. — Tabakinfus zum Nährboden zugesetzt wirkt erst von 4 % ab deutlich entwicklungshemmend. — Auch der beim Rösten des Kaffees entstehende Rauch hat antibakterielle Eigenschaften (Phillips[226]); 10 % Kaffeeinfus zum Nährboden zugesetzt tötet Cholerabazillen in 3 Stunden, Eiterkokken in 6 Tagen (Heim[227], Lüderitz[228]).

15. Antibakterielle Substanzen des tierischen Organismus.

Betr. der bakterienschädigenden Wirkung von Organextrakten, vergl. Bd. I, S. 88. Die einzige chemisch wohl definierte Substanz des tierischen Organismus, die bisher auf ihre antibakterielle Wirksamkeit geprüft wurde,

ist die Nukleïnsäure (H. KOSSEL[229]); dieselbe zeigt ein ausgesprochen elektives Verhalten gegenüber verschiedenen Bakterienarten, indem sie in 0,5 proz. Lösung Cholerabazillen schon in 3—5 Minuten, Typhusbazillen in $1^1/_2$ Stunden, Eiterkokken erst in 6 Stunden abtötet; Milzbrandsporen bleiben selbst nach 24 stündiger Einwirkung intakt. Die antibakteriellen Eigenschaften der Nukleïnsäure beruhen auf ihrer eminenten eiweißfällenden Wirksamkeit (vergl. oben S. 193). — Ueber die »Alexine« des normalen Blutserums und über »spezifische Antikörper« vergl. Bd. IV.

16. Gasförmige Desinfizientien.

Eine gemeinsame Besprechung der zu Desinfektionszwecken vorgeschlagenen gasförmigen Körper rechtfertigt sich trotz der großen Verschiedenheit derselben vom rein chemischen Standpunkte aus durch die Thatsache, dass einerseits eine und dieselbe chemische Substanz ganz verschiedene desinfizierende Wirksamkeit als Gas und in Lösung zeigen kann (vergl. weiter unten betr. Chlor und Ozon), — sowie andererseits, dass sämtlichen gasförmigen Desinfizientien in ihrer Wirkungsweise auf Bakterien, und speziell in der Desinfektionspraxis im Großen, gewisse charakteristische Merkmale (und zwar Uebelstände!) anhaften, die lediglich auf der Anwendung des betr. Mittels in Gasform beruhen. — Die Desinfektion durch gasförmige Mittel war früher, als man die Ursache der Infektionskrankheiten statt in geformten Erregern vielmehr in »flüchtigen Kontagien und Miasmen« suchte, sehr plausibel, eine eingehende, auf die exakte Kenntnis der Infektionserreger gestützte Untersuchung dieser Mittel hat jedoch erst ergeben, welch große, ja zum Teil unüberwindliche Schwierigkeiten einer rationellen Desinfektion durch gas- oder dampfförmige Substanzen entgegenstehen; in der That hat sich von den zahlreichen zu praktischen Versuchen herangezogenen Substanzen nur eine einzige als zur praktischen Anwendung geeignet erwiesen: der Formaldehyd, über den am Ende dieses Kapitels eingehend verhandelt werden soll.

Für manche Gase fehlt es schon an der ersten Voraussetzung für eine etwaige Verwendung zu Desinfektionszwecken, indem denselben auch in konzentriertem reinen Zustand jede baktericide Wirkung abgeht. Dies gilt in erster Linie von dem völlig indifferenten Wasserstoff und Stickstoff, sowie von Stickstoffoxydul und Kohlenoxyd, die nach FRANKLAND[230] nur schwach entwicklungshemmend wirken. Betr. der schädigenden Wirkung des Sauerstoffs auf die Anaëroben (sowie unter mehreren Atmosphären Druck auch auf gewisse Aëroben!) vergl. Bd. I, S. 79. Kohlensäure (C. FRÄNKEL[231]) wirkt in reinem Zustand zwar auf viele Saprophyten wachstumshemmend, auf Choleravibrionen, sporenfreie Milzbrandbazillen und Staphylokokken sogar abtötend (aber unvollständig!); dagegen gedeihen manche Arten (Typhus- und Friedländer-Bazillen) in reiner CO_2 fast ebensogut wie bei Luftzutritt und jedenfalls ermöglicht schon eine geringe Luftbeimengung selbst den empfindlichsten Arten wieder normales Wachstum. Auch CO_2 unter hohem Druck (bis 50—60 Atmosphären) hat nur sehr unsichere baktericide Wirksamkeit (vergl. oben S. 201). — Leuchtgas (KLADAKIS[232]) schädigt zwar die meisten pathogenen Keime (verhindert übrigens die Fäulnis nicht!); doch erfolgt Abtötung erst binnen ca. 2 Wochen. — Stickoxyd soll nach FRANKLAND[230] Choleravibrionen und Pyocyaneus abzutöten vermögen. — Betr. Schwefelwasserstoff stehen den positiven Angaben FRANKLANDS[230] die selbst trotz stundenlanger Einwirkung völlig negativen Ergebnisse

Grauers[233] gegenüber. — Selbst ein in wässeriger Lösung so aggressiver Körper wie Flusssäure (FlH) (Entwicklungshemmung in Lösung schon bei 1 : 10000 komplett!) vermochte als Gas in Grancher & Chantards[234] Versuchen Tuberkelbazillenkulturen selbst bei $4\frac{1}{2}$ stündiger Einwirkung nur abzuschwächen, nicht aber zu töten (obgleich das Kulturglas sehr stark angegriffen wurde!), wahrscheinlich wegen mangelnder Tiefenwirkung; Trudeau[235] will hingegen positive Resultate erhalten haben. — Dass Ammoniakdämpfe nur eine geringe antiseptische Wirksamkeit entfalten würden, war schon nach dem geringen Desinfektionswert des Ammoniaks in Lösung (vergl. oben S. 210) zu erwarten; entgegen den günstigeren Angaben Riglers[236] sind sonst alle Untersucher über die Unverwendbarkeit der NH_3-Dämpfe für die Desinfektionspraxis einig (M. Freudenreich[239], Bordoni-Uffreduzzi[238], Moreno[237]).

Alle bisher genannten Gase und Dämpfe scheiden also von vornherein von einer Verwendung für die Desinfektionspraxis aus, indem dieselben selbst unter den günstigsten Bedingungen des Laboratoriumexperiments entweder gar keine oder doch nur eine ganz ungenügende baktericide Wirkung entfalten. Nun giebt es aber Gase, die im Laboratoriumexperiment schon in großer Verdünnung starke baktericide Effekte entfalten: so die schweflige Säure, mit der Koch & Wolffhügel[240] in einem Glaskasten sporenfreie Bazillen bei einem Gehalt von 0,5—0,8 Volumproz. binnen 24 Stunden abzutöten vermochten; so ferner Chlor und Brom, mit denen Fischer & Proskauer[241] bei ähnlicher Versuchsanordnung mit 0,2—0,3 Volumproz. Cl binnen 24 Stunden und mit 0,3% Br sogar binnen 3 Stunden vollständigen Desinfektionseffekt sahen. In größeren Räumen (und schon in einem kleinen Keller von nur 28 cbm Inhalt und nur mit einem Fenster und einer Thür) aber wurden die Resultate sofort völlig unsicher, teils weil es wegen der 60—80% betragenden Verluste fast nie gelang, einen zur Keimabtötung ausreichenden Prozentgehalt der Luft an dem wirksamen Gas herzustellen, teils wegen der (durch die große Differenz der spezifischen Gewichte von Gas und Luft bedingten) durchaus ungleichmäßigen Verteilung des Gases im Raum; vergl. auch die (trotz Anwendung bedeutender Mengen der betr. Chemikalien) durchaus ungünstigen Resultate betr. Wohnungsdesinfektion vermittelst Schwefel- und Chlorräucherungen bei A. Gärtner & Schotte[249], sowie Krupin[250]. Außerdem aber zeigte sich der Uebelstand, dass die Bakterien in trockenem Zustand von den gasförmigen Desinfizientien nur sehr schwierig angegriffen werden (vergl. auch bei Biggs[242] und Dubief & Brühl[243]), sondern nur bei intensiver Anfeuchtung der Objekte bezw. Sättigung der Luft mit Wasserdampf; unter solchen Verhältnissen bewirken die genannten Gase aber irreparable Beschädigungen der zu desinfizierenden Gegenstände. Das gleiche gilt auch vom Ozon, welches als Gas in denjenigen Konzentrationen, in welchen es (eine auch immer noch recht unsichere!) baktericide Wirkung entfaltet, gleichzeitig die Objekte schwer beschädigt (Sonntag[244]) — und welches nach dem Urteil aller Untersucher (Ohlmüller[245], Christmas[246]) für praktische Desinfektionszwecke ganz ungeeignet ist. Dagegen entfaltet das Ozon in wässeriger Lösung (beim Durchleiten durch Flüssigkeiten) erhebliche baktericide Wirksamkeit (Oberdörfer[247], Ransome & Foulerton[248]); hierauf beruht seine Verwendung zur Trinkwassersterilisation im Großen, worüber vergl. oben S. 49.

Es handelt sich also darum, ein gas- oder dampfförmiges Desinficiens

zu finden, das zwar die Bakterien sicher abtötet, aber die Objekte nicht beschädigt. Sublimatdämpfe, durch Erhitzen von Sublimat gewonnen, sind zu diesem Zwecke ganz ungeeignet, da sich dieselben infolge der rasch eintretenden Abkühlung längst zu festem Sublimat verdichtet haben, bevor sie überhaupt mit den zu desinfizierenden Objekten in Berührung gekommen sind (HERAEUS[251], KREIBOHM[252]). Das einzige Mittel, welches bisher den genannten Anforderungen, einerseits den Bakterien, andererseits den Objekten gegenüber, zu entsprechen vermag, ist das **Formaldehydgas.** Einen Uebelstand teilt allerdings der Formaldehyd mit sämtlichen anderen gasförmigen Desinfizientien, nämlich die geringe Tiefenwirkung; dafür aber gewährt er, bei rationeller Anwendung nach den neuesten vervollkommneten Verfahren eine durchaus sichere und zugleich schonende Oberflächendesinfektion.

Für die Desinfektionspraxis (und speziell für die Wohnungsdesinfektion, vergl. weiter unten) ist aber schon das Gelingen einer einwandfreien Oberflächendesinfektion sehr wertvoll, ja für viele Fälle sogar völlig ausreichend; in anderen Fällen, wo angenommen werden muss, dass infektiöse Stoffe in die Tiefe gewisser zu desinfizierender Objekte gedrungen sind, können dann diese letzteren gesondert durch andere Mittel desinfiziert werden; insbesondere tritt in der Desinfektionspraxis in gewissen Fällen die Dampfdesinfektion als Ergänzung der Formaldehyddesinfektion auf.

Es ist im Rahmen dieses Handbuchs unmöglich, auch nur einigermaßen vollständig auf die (bereits mehrere Hunderte von Arbeiten umfassende) Litteratur über Formaldehyddesinfektion einzugehen; vergl. die zusammenfassenden Uebersichten (mit Litteraturverzeichnissen) von O. HESS[253] (bis 1898) und REISCHAUER[254] (bis 1901), sowie zahlreiche Einzelreferate in den BAUMGARTENschen Jahresberichten. Im folgenden soll nur in großen Zügen die Entwicklung der Formaldehyddesinfektion angegeben und nur da auf Einzelheiten eingegangen werden, wo es sich um Dinge von anerkannter Bedeutung für das theoretische Verständnis und die praktische Verwendung dieser Desinfektionsmethode handelt.

Was zunächst die **Methoden der Erzeugung des gasförmigen Formaldehyds für die Wohnungsdesinfektion** anbelangt, so begnügte man sich in den ersten Versuchen (vergl. z. B. bei LEHMANN[155]), das Gas aus seiner unter dem Namen »Formalin« käuflichen ca. 40proz. Lösung an der Luft spontan verdunsten zu lassen; jedoch musste man, um zu einigermaßen brauchbaren Resultaten zu gelangen, sehr große Mengen Formalin und während sehr langer Zeit anwenden; das Verfahren war daher teuer, unsicher und erlaubte keine quantitative Dosierung.

Dasselbe gilt auch von den sog. »Formalinlampen«, in denen das Formaldehydgas dadurch erzeugt wurde, dass Dämpfe von Methylalkohol über glühendes Platin geleitet wurden; der einzige der auf diesem Prinzip konstruierten Apparate, der bei Versuchen in größerem Maßstabe bakteriologisch zuverlässige Resultate ergab, war TRILLATS[256] »Appareil formogène à projection«; doch blieb das Verfahren stets unökonomisch, da nach STRÜVER[257] etwa nur 7—8% des Methylalkohols zu Formaldehyd oxydiert werden, während der Rest nutzlos vollständig verbrennt. Auch erfolgte die Erzeugung des Formaldehyds auf diesem Wege viel zu langsam, so dass es bei den unvermeidlichen Verlusten durch Undichtigkeiten des zu desinfizierenden Raumes,

sowie durch Niederschlagsbildung (vergl. weiter unten) sehr schwierig zu einer genügenden Konzentration des Gases im Raume kam.

Um rasch große Mengen von Formaldehydgas zu erzeugen, boten sich zwei Wege: entweder durch rasche Verdampfung aus wässerigen Lösungen (»Formalin«), wobei jedoch durch geeignete (sogleich zu besprechende) Mittel das Eintreten von Polymerisierung des Formaldehyds zu dem am Boden des Verdampfungsgefäßes als feste unlösliche Masse sich abscheidenden und somit für die Zwecke der Desinfektion verloren gehenden Trioxymethylen (Paraformaldehyd, durch Zusammentritt von drei Molekülen wie Formaldehyd entstehend) verhindert werden muss; oder zweitens durch trockene Erhitzung (auf etwa 150°) eben dieses Polymerisierungsproduktes (das von SCHERING in Pastillenform in den Handel gebracht wird), wobei das feste Paraform sich wieder vollständig in gasförmiges Formaldehyd zurückverwandeln lässt.

Auf letzterem Prinzipe basiert der von SCHERING unter dem Namen »Aeskulap« konstruierte Apparat, in welchem die in einem Drahtkorb untergebrachten »Formalinpastillen« (à 1 g) durch eine Spiritusflamme vergast werden (ARONSON[258b]). Nachprüfungen der Methode ergaben zunächst wechselnde und unsichere Resultate, bis durch Untersuchungen von anderer Seite (vergl. weiter unten) die Notwendigkeit der Sättigung der Luft des Versuchsraumes mit Wasserdampf für das Zustandekommen der Desinfektionswirkung klargestellt war und dieser Forderung in einer Neukonstruktion (»kombinierter Aeskulap«) (ARONSON[258a]) dadurch Rechnung getragen wurde, daß gleichzeitig mit der Vergasung der Formalinpastillen noch eine reichliche Verdampfung von Wasser stattfand. Die Resultate mit diesem neuen Apparat waren durchweg sehr zufriedenstellend (M. NEISSER[259a], ABBA & RONDELLI[260], KAUP[261]).

Auf der Vergasung des festen Paraformaldehyds beruht ferner das KRELL-ELBsche Verfahren des sog. »Carboformal-Glühblocks«; die Paraformmasse (50 g) ist von einer Hülse von Presskohle umschlossen, die, einmal angezündet, langsam fortglimmt und so den Paraldehydkern allmählich zur Vergasung bringt; die nötige Feuchtigkeit soll durch Besprengen des Fußbodens mit Wasser und durch Aufhängen nasser Tücher erzeugt werden. Leider hat sich dieses (wegen seiner Einfachheit auf den ersten Blick sehr bestechende) Verfahren nicht bewährt; gegenüber den ersten sehr günstigen Resultaten ENOCHS[262] (die sich durch Vorhandensein starker Luftfeuchtigkeit bei seinen Versuchen erklären!) — ergaben die seitens DIEUDONNÉ[263] und REISCHAUER[254] angestellten Nachprüfungen, dass mit der von der Fabrik angegebenen Arbeitsweise keine zuverlässigen Resultate mangels genügender Luftfeuchtigkeit zu erreichen sind, dass vielmehr nebenbei reichliche Wasserverdampfung zu erfolgen hat (womit natürlich die Einfachheit der Methode, die gerade ihren Hauptvorzug ausmachte, verloren geht!); ja LANGE[264] hatte selbst bei reichlicher Wasserverdampfung unzulängliche Resultate. — Allen Methoden, die vom festen Paraform ausgehen, haftet der Uebelstand an, dass das Präparat ziemlich teuer ist; sie können daher mit den später zu besprechenden Methoden, bei denen flüssiges Formalin benutzt wird, nur dann konkurrieren, wenn der Kostenpunkt gegenüber den sonstigen Vorteilen eines festen Präparates (z. B. leichte Transportierbarkeit) in den Hintergrund tritt; aus letzterem Grunde hat z. B. PFUHL[265] für Kriegszwecke die Verwendung von Paraformpastillen (unmittelbar vor Gebrauch in heißem Wasser zu lösen!) zur Speisung des FLÜGGEschen Apparates (vergl. weiter unten) empfohlen.

Was die Methoden der Erzeugung des Formaldehydgases durch rasches Verdampfen von flüssigem Formalin betrifft, so ist hierbei, wie gesagt, die Polymerisierung des letzteren im Verdampfungsgefäß selbst zu verhindern. Dies gelingt durch Zusatz gewisser chemischer Substanzen. So wird in TRILLATS[256] »Autoclave formogène« eine Mischung von Formalin mit 20 % Chlorcalcium (das sog. »Formochlorol«) unter Druck von 3—4 Atmosphären verdampft und damit in der That eine vortreffliche Ausnutzung des Materials erreicht; sehr zahlreiche Nachprüfungen (vergl. bei REISCHAUER[254] S. 580f.) ergaben die praktische Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit des Verfahrens selbst für große Räume. Doch ist der Apparat sehr teuer und nicht ganz leicht zu bedienen. — Weniger günstig und jedenfalls nicht eindeutig lauten die Versuchsresultate mit dem von OPPERMANN & ROSENBERG[266] empfohlenen »Holzin« (d. h. einer Lösung von 35 % Formaldehyd in Methylalkohol mit einem Zusatz von 5 % Menthol); zudem ist das Präparat viel zu teuer.

WALTER & SCHLOSSMANN[267] setzten dem Formalin 10 % Glycerin zu und bewirken feinste Verteilung dieser als »Glykoformal« bezeichneten Mischung in dem zu desinfizierenden Raume vermittelst des LINGNERschen sog. »Vernebelungsapparates«, in welchem das Glykoformal durch eingeleiteten Wasserdampf teils verdampft, teils versprüht wird. Dieser Prozess geht sehr rasch vor sich und ist etwa binnen 20 Minuten beendet; auch wird eine etwa 3mal so große Menge von Formaldehyd als bei anderen Verfahren entwickelt, nämlich 7,5 g per Kubikmeter.

Diese hohe Konzentration macht es möglich, auf eine so peinlich genaue Abdichtung des zu desinfizierenden Verfahrens, wie sie bei den anderen Verfahren unerlässlich ist, zu verzichten, da eben selbst trotz eintretender großer Verluste stets noch eine hinreichende Menge des Desinficiens vorhanden ist. So erklärt sich auch, dass die bakteriologischen Resultate nach dem nahezu einstimmigen Urteil aller Untersucher (vergl. bei REISCHAUER S. 592 ff.) vorzügliche sind, ja dass die Abtötung der Keime oft auch an schwierig zugänglichen Stellen, unter einer Bedeckung, in »toten Ecken« u. s. w. vor sich geht, wo andere Methoden vollständig versagen. Selbstverständlich ist diese energischere Wirkung in erster Linie auf die Anwendung größerer Formaldehydmengen zurückzuführen, wenn auch nicht geleugnet werden soll, dass dank der Anwesenheit des so überaus imbibitionsfähigem Glycerins auch die Niederschlagsbildung an den zu desinfizierenden Flächen (vergl. weiter unten) erleichtert werden mag. Da nun aber auch beim Glykoformalverfahren eine für die Desinfektionspraxis ausreichende Tiefenwirkung doch nicht auch nur annähernd erreicht wird — und da andererseits eine zuverlässige Oberflächendesinfektion auch schon mit viel geringeren Formaldehydmengen zu bewirken ist, so wird man in den beim WALTER-SCHLOSSMANNschen Verfahren angewandten hohen Konzentrationen eine unnötige Verteuerung erblicken müssen, ohne dass damit etwas Wesentliches gewonnen worden sei; im Gegenteil ist die nachträgliche Beseitigung des überaus intensiven tagelang haftenden Formaldehydgeruchs um so schwieriger. Ein schlimmer Uebelstand des Verfahrens, der dasselbe als für die Praxis durchaus ungeeignet erscheinen lässt, ist es endlich, dass das Glykoformal alle Gegenstände des Zimmers in Form eines lange Zeit haftenden klebrigen Ueberzuges bedeckt, ja feinere Polituren angreift.

Am besten hat sich in der Praxis die von FLÜGGE[268] und seinen Schülern (M. NEISSER[259], v. BRUNN[269], POLECK[270]) ausgearbeitete sog. »Breslauer Methode« bewährt, bei welcher das Formaldehydgas durch Verdampfen verdünnter wässeriger Formalinlösungen

erzeugt wird, ohne dass Polymerisierung eintritt. v. BRUNN[269] stellte fest, dass noch in 20proz. Lösungen mit der Zeit Paraform ausgeschieden wird, indem dieselbe beim Verdampfen weniger Formaldehyd abgeben als Wasser und so immer konzentrierter werden; das umgekehrte Verhältnis findet bei sehr verdünnten Lösungen statt, und in der Mitte steht etwa eine Lösung von 7—8% Formaldehydgehalt, in welcher das Verhältnis zwischen Formaldehyd und Wasser während der ganzen Dauer der Verdampfung annähernd konstant bleibt; eine solche, durch Verdünnen von 1 Teil käuflichem Formalin mit 4 Teilen Wasser erhaltene Lösung dient zur Speisung des Breslauer Apparates. Derselbe besteht aus einem einfachen flachen Kupferkessel mit ziemlich enger Abströmungsöffnung im Deckel, der durch einen (von einem eisernen Schutzmantel umgebenen) Spiritusbrenner erhitzt wird; die Aufstellung des Apparates erfolgt entweder im Zimmer selbst oder (bei sehr engen Stuben) außerhalb, wobei dann der entwickelte Dampf vermittelst Schlauch durch das Schlüsselloch in das Zimmer eingeleitet wird. Der gleichzeitig mit dem Formaldehyd in reichlicher Menge erzeugte Wasserdampf bewirkt die für das Zustandekommen des Desinfektionseffektes erforderliche Uebersättigung des Raumes mit Feuchtigkeit und energische Niederschlagsbildung des Formaldehyds auf allen zu desinfizierenden Flächen. Eine zuverlässige Oberflächendesinfektion lässt sich, nach den zahlreichen über diesen Punkt vorliegenden Versuchen, beim Breslauer Apparat mit der Dosis von $2^1/_2$ g Formaldehyd pro Kubikmeter binnen 7 Std., mit der doppelten Dosis binnen $3^1/_2$ Std. erreichen. Alle bekannten Krankheitserreger (auch in den meisten Fällen Milzbrandsporen!) werden auf diese Weise sicher abgetötet, vorausgesetzt, dass dieselben dem Desinficiens wirklich zugänglich sind; dagegen werden natürlich dicke Lagen von Sputum, Faeces, Diphtheriemembranen u. s. w., sowie versteckt liegende Keime nicht abgetötet. Was die letzteren anlangt, so sind sie durch geeignete Vorbereitung des Desinfektionsgutes (vergleiche weiter unten) der Formaldehydwirkung zugänglich zu machen; im übrigen lässt sich die Formaldehyddesinfektion leicht durch Desinfektion gewisser Objekte mittelst desinfizierender Lösungen bezw. Dampf ergänzen (vergleiche später im Kapitel »Wohnungsdesinfektion«). Durch **sorgfältige Abdichtung des Zimmers** vor der Desinfektion (durch Verkleben der Fugen mit Kitt, sowie durch Abdichtung von Thüren und Fenstern mittelst sublimatgetränkter Wattestreifen) wird Formaldehydverlusten während der Dauer der Desinfektion vorgebeugt. — Vor allem ist auch in der »Breslauer Methode« zum ersten Male ein einfaches und rationelles Verfahren zur prompten Beseitigung des Formaldehyds nach beendigter Desinfektion angewandt, indem (unmittelbar nach beendigter Desinfektion und ohne vorher zu lüften!) von außen durch das Schlüsselloch eine der verdampften Formalinmenge entsprechende Menge von Ammoniakdampf eingeleitet wird, wobei Formaldehyd und Ammoniak sich zu (dem völlig geruchlosen und unschädlichen) Hexamethylentetramin verbinden und dadurch das Zimmer sogleich wieder bewohnbar wird. Die nach dem Kubikinhalt des Raumes erforderlichen Mengen von Formalin, Wasser, Spiritus und Ammoniak werden einer einfachen Tabelle entnommen, welche hier nach FLÜGGEs Grundriss der Hygiene, 5. Aufl., S. 570, 1902 für die beiden Konzentrationen und Einwirkungszeiten reproduziert ist.

Die mit der Breslauer Methode erhaltenen Resultate (und zwar sowohl bei Laboratoriumsversuchen als in der Desinfektionspraxis) sind stets

vollständig zufriedenstellend ausgefallen; nur NOWACK[271] berichtet über Misserfolge, die sich jedoch nach M. NEISSERS[259b] eingehender Kritik durch unzweckmäßige Technik und Wahl eines ganz ungeeigneten Testmaterials (Gartenerde, deren Sporen nicht einmal durch die gewöhnliche Dampfdesinfektion abgetötet werden) erklären.

Tabelle I. (Nach FLÜGGE, l. c.)

Der »Breslauer Apparat« ist zu beschicken mit*):

bei 2,5 g Formaldehyd auf 1 cbm Raum				bei 5 g Formaldehyd auf 1 cbm Raum			
Raumgröße in cbm	Formalin 40%	Wasser	Spiritus 86%	Raumgröße in cbm	Formalin 40%	Wasser	Spiritus 86%
10	200	800	100	10	400	600	100
20	250	1000	250	20	500	750	250
30	300	1200	300	30	600	900	300
40	400	1600	400	40	800	1200	400
50	450	1800	500	50	900	1350	500
60	500	2000	600	60	1000	1500	600
70	550	2200	650	70	1100	1650	650
80	650	2600	750	80	1300	1950	750
90	700	2800	850	90	1400	2100	900
100	750	3000	950	100	1500	2250	950
110	800	3200	1050	110	1600	2400	1050
120	900	3600	1150	120	1800	2700	1150
130	950	3800	1200	130	1900	2850	1200
140	1000	4000	1300	140	2000	3000	1300
150	1050	4200	1400	150	2100	3150	1400

Tabelle II.

Der »Ammoniakentwickler« ist zu beschicken mit:

bei 2,5 g Formaldehyd pro cbm			bei 5 g Formaldehyd pro cbm		
Raumgröße in cbm	Ammoniak 25%	Spiritus 86%	Raumgröße in cbm	Ammoniak 25%	Spiritus 86%
10	100	10	10	150	15
20	200	20	20	300	30
30	250	25	30	400	40
40	350	35	40	550	50
50	400	45	50	600	60
60	500	50	60	750	75
70	600	55	70	900	90
80	650	65	80	1000	100
90	750	75	90	1150	120
100	800	80	100	1200	130
110	900	90	110	1350	140
120	1000	100	120	1500	150
130	1050	105	130	1600	160
140	1150	110	140	1750	170
150	1200	120	150	1800	180

*) Bei Zimmern von mehr als 150 cbm Inhalt sind unbedingt zwei Apparate zu verwenden. Auch bei Räumen zwischen 100 und 150 cbm empfiehlt es sich zwei Apparate zu benutzen und jeden mit der halben erforderlichen Menge Formalin, Wasser und Spiritus zu beschicken.

Der Breslauer Apparat ist bei seiner einfachen Konstruktion nur selten reparaturbedürftig und kann von jedem intelligenten Klempner für den Preis von 40—50 Mark hergestellt werden; im Notfall lässt sich derselbe mittelst eines Papinschen Topfes oder sogar durch eine einfache Blechbüchse auf einem gewöhnlichen Petroleumkocher improvisieren (JÄGER & MAGNUS[272]). Gelegentliche Improvisationen sind ferner in der Weise ausführbar, dass das Formalinwassergemisch über glühend gemachte eiserne Bolzen (KRELL) oder Kugelketten (SPRINGFELD) gegossen und so rasch verdampft wird, — wobei jedoch darauf zu achten ist, dass die genannten glühenden Körper ganz von dem zu verdampfenden Gemisch bedeckt werden, weil sonst Selbstentzündung eintreten kann; VOGEL[273], DIEUDONNÉ[263b] und BEITZKE[274] hatten mit solchergestalt improvisierten Desinfektionsversuchen zuverlässige Resultate.

Endlich ist noch derjenigen Apparate zu gedenken, bei denen die Verteilung des Formaldehyds in dem zu desinfizierenden Raume nicht durch Verdampfen, sondern durch Versprühen in Form feinster Tröpfchen mittels eines Dampfstrahls (ganz ähnlich wie bei den gebräuchlichen Dampfinhalationsapparaten) erzielt wird, und die sich in der Praxis gleichfalls trefflich bewährt haben, wie insbesondere die von CZAPLEWSKI[275b] und PRAUSNITZ[276] angegebenen Konstruktionen. Das Prinzip dieser Apparate muss als durchaus rationell bezeichnet werden, nachdem erkannt ist (vergl. weiter unten), daß es sich bei der Formaldehydesinfektion eigentlich gar nicht um eine Gasdesinfektion, sondern um Wirkung des mit dem Wasser niedergeschlagenen Formalins handelt; auch ist durch P. Th. MÜLLER[277] nachgewiesen, dass die verteilende Kraft der Sprayapparate ziemlich die gleiche ist, wie die bei der Verdampfung wirksame.

Was das **Verhalten des** (auf die eine oder die andere Weise erzeugten) **Formaldehyds in dem zu desinfizierenden Raume,** seine Beziehung zu den zu desinfizierenden Gegenständen und die Abhängigkeit des Effekts von den äußeren Versuchsbedingungen anlangt, so kommen folgende Punkte in Betracht:

1. Dank dem Umstand, dass die Molekulargewichte von Luft und Formaldehyd annähernd gleich sind (28,94 : 30), findet die Mischung beider Gase leicht und gleichmäßig statt. Bei denjenigen Verfahren, die den gasförmigen Formaldehyd durch Erhitzung erzeugen, findet allerdings insofern eine etwas ungleichmäßige Verteilung statt, als das erwärmte Gas sich zuerst vorwiegend in der Höhe ansammelt; doch wirkt dieser Umstand (wegen der sogleich eintretenden energischen Niederschlagsbildung) in den gewöhnlichen Fällen der Desinfektionspraxis nicht störend; höchstens könnte eine solche Störung für sehr hohe Räume in Betracht kommen und ließe sich dann durch künstliche Ventilation beheben (GEHRKE[278], OEHMICHEN[279]); doch darf dieselbe nicht einseitig erfolgen, sondern es müsste eine allseitig gleichmäßig verteilte Luftbewegung erzeugt werden (durch Ventilator auf langsam rotierendem Gestell) (MAYER & WOLPERT[280a]).

2. Von der mangelnden Tiefenwirkung des Formaldehyds — (ein Uebelstand, den derselbe mit allen anderen gasförmigen Desinfizientien gemeinsam hat) — ist schon oben die Rede gewesen. Diesem Uebelstande lässt sich in erster Linie durch zweckmäßige Vorbereitung der zu desinfizierenden Objekte begegnen; dieselben müssen möglichst ausgebreitet (auf einem Gestell oder dergl.) aufgehängt werden, so dass das Gas von allen Seiten leicht Zutritt hat und »tote Ecken«

vermieden sind; Schubladen sind möglichst weit hervorzuziehen. — Außerdem hat man, speziell für die Zwecke der Kleiderdesinfektion, durch folgende direkte Maßnahmen das Eindringen des Formaldehyds in die Tiefe der Objekte zu befördern gesucht:

Künstliche Bewegung der Objekte im Formalindampf (Abba & Rondelli[260b]); starkes Strömen des in hoher Konzentration und in engem abgeschlossenen Raume angewandten Formaldehydgases; bei der sog. »Danziger Methode« (Petruschky[281], Hinz[282]) werden sehr große Mengen des Gases in das Innere eines die Desinfektionsobjekte enthaltende Kleiderschrankes eingeleitet (vergl. jedoch Kritik dieser komplizierten und eingreifenden Methode bei v. Brunn[269]); — vorherige Evakuierung der Luft aus der Desinfektionskammer, wobei Voges[283] in Laboratoriumsversuchen sehr günstige Resultate erhielt; doch geben in der Praxis die auf diesem Prinzip schon früher in Frankreich konstruierten Apparate nur bei mehrmaliger Wiederholung des Verfahrens (Evakuierung und Einströmen von Formaldehyd) günstige Resultate (vergl. bei Reischauer, S. 647), und sowohl Merkel[284] als Dunbar & Musehold[285] fanden diese Methode zur Desinfektion von Borsten, Rosshaaren u. s. w. unverwendbar. — Am besten lässt sich, wie oben erwähnt, die fehlende Tiefenwirkung des Formaldehyds durch Kombination dieses Verfahrens mit der Dampfdesinfektion ersetzen.

3. Die Beziehungen des Formaldehyds zu den zu desinfizierenden Objekten sind insbesondere durch die Forschungen von Rubner & Peerenboom[286] klargestellt worden. Dieselben konstatierten in Bestätigung einer zuerst von Strüver gemachten Beobachtung, dass schon kurze Zeit nach Beendigung der Formaldehydentwicklung nur noch ein kleiner Bruchteil desselben als Gas in der Luft des Versuchsraumes enthalten ist (nach v. Brunn unmittelbar nach beendigter Entwicklung nur 12—16 %). Der größte Teil des Formaldehyds schlägt sich alsbald nieder und zwar in trockener Luft als festes Puraform, bei Anwesenheit von Wasserdampf aber in Form wässeriger Lösung; dieser letztere Niederschlag vom im Wasser gelösten Formalin ist es, dem die desinfizierende Wirksamkeit innewohnt.

Bei ungenügender Luftfeuchtigkeit im Versuchsraum kommt diese Niederschlagsbildung (und somit auch der Desinfektionseffekt) nicht überall zustande, insbesondere nicht an fettigen oder erwärmten Objekten (Heizrohre u. s. w.); daher die ungenügenden und zum Teil untereinander widersprechenden Versuchsresultate aus der Zeit, in welcher der dominierende Einfluss der Feuchtigkeit noch nicht erkannt war. Um eine sichere Niederschlagsbildung an allen zu desinfizierenden Flächen zu erzielen, muss daher die Luft mit Wasserdampf übersättigt werden (was durch Verdampfen von 3 Liter Wasser auf 100 cbm Luftraum erzielt werden kann). Bei unvollständiger Sättigung der Luft mit Feuchtigkeit lassen sich die Resultate schon wesentlich durch Anfeuchtung der zu desinfizierenden Objekte verbessern (Hammerl & Kermauner[287]); eine solche vorbereitende Durchfeuchtung der Objekte erwies sich nach Lübbert[288] in dem überaus trockenen Klima von Deutsch-Südwestafrika sogar als unerlässlich, um zu brauchbaren Resultaten mit der Breslauer Methode zu gelangen; ebenso beruht die Schwierigkeit der Desinfektion dickerer Sputumteile vermittelst Formalin zum Teil gerade auf der geringen Imbibitionsfähigkeit des Sputums (Spengler[289], Steinitz[290]).

4. Der Einfluss der Temperatur des Raumes auf den Desinfektionseffekt äußert sich in zweifacher Hinsicht. Stärker erhitzte Stellen (Heizkörper u. s. w.) sind, wie soeben erwähnt, der Formaldehyddesinfektion unzu-

gänglich, weil an ihnen keine Kondensation stattfindet; solche Stellen müssen daher gesondert (mit Sublimat oder dergl.) behandelt werden. Andererseits aber kann bei sehr niedriger Zimmertemperatur (in der Nähe von 0°), selbst trotz Entwicklung sehr großer Formaldehydmengen, jede desinfizierende Wirkung ausbleiben (Mayer & Wolpert[280b]), — teils weil bei diesen Temperaturen die Polymerisierung des verdampften Formaldehyds viel intensiver auftritt, teils weil die desinfizierende Wirksamkeit des Formaldehyds (wie aller anderen Desinfizientien) direkt von der Temperatur abhängig ist. In solchen Fällen lässt sich die Wirkung durch mäßiges Heizen sehr steigern; um ungleichmäßige Erwärmung zu vermeiden, wird die Heizung am besten 24 Stunden vor der Desinfektion erfolgen; im Notfall ist aber der zu desinfizierende Raum auch unmittelbar vor der Desinfektion (ev. mittelst Kohlenbecken) zu erwärmen.

Ueber die sehr bemerkenswerte desinfizierende Wirksamkeit von Formaldehyddämpfen bei höherer Temperatur (selbst bei nur ganz geringen Formalinbeimengungen zum Wasserdampf im Dampfdesinfektionsofen) vergl. oben S. 192.

Von anderen organischen Substanzen in Dampfform sind Alkohol und Essigsäure geprüft worden (besonders mit Rücksicht auf die Frage der Desinfektion von Haaren und Borsten, die ja aber jetzt durch Dunbar & Musehold in dem Sinne gelöst ist, dass dieselbe einfach und ohne jede Schädigung des Materials im strömenden Wasserdampf erfolgen kann). Der aus siedendem 90—95proz. Alkohol erzeugte Dampf hat keine sporicide Wirkung; dagegen kommt 40—75proz. Alkohol in Dampfform in seiner energischen Wirksamkeit fast dem strömenden Wasserdampf gleich, — während wiederum merkwürdiger Weise Alkohol von geringer Konzentration (10%) in Dampfform völlig unwirksam ist (Seige[291], v. Brunn[292], G. Frank[293b]). — Die Dämpfe der konzentrierten und auch noch der 75proz. Essigsäure, sowie des Holzessigs töten Milzbrandsporen schon binnen 5 Minuten; der sog. »Spiritusvorlauf« ist dagegen an sich allein viel weniger wirksam, doch kann seine desinfektorische Energie durch Formalinzusatz gesteigert werden (G. Frank). — Jedenfalls liegt für die praktische Verwendung dieser Dämpfe gar kein Grund vor (Mehrkosten, Feuersgefahr). — Endlich sei erwähnt, dass auch der durch Verbrennen gewöhnlichen nassen Holzes entstehende Rauch desinfizierende Eigenschaften besitzt; Palozzi[294] berichtet über gelungene praktische Versuche in größeren Räumen.

Litteratur.

[1] Miller, Verhandl. d. deutsch. odontolog. Gesellsch., 1889. — [2a] Behring, Ztschr. f. Hyg., Bd. 9, S. 432. — [2b] Ders., Bekämpfung d. Infektionskrankh., Leipzig 1894. — [3] Credé, Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 37. — [4] Ficker, Ztschr. f. Hyg., Bd. 29, 1899. — [5] Thiele & Wolf, Arch. f. Hyg., Bd. 34, S. 43, 1899. — [6] Brochniowsky, Diss. Petersburg 1901, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, S. 136, 1903. — [7] Schader van der Does, Ztschr. f. physiol. Chem., Bd. 24, S. 351. — [8] Paul & Krönig, Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897. — [9] R. Koch, Mitteil. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 1, S. 234, 1882. — [10a] Laplace, Deutsche med. Woch., 1887, S. 866. — [10b] Ders., ebd., 1888, S. 121. — [11] Panfili, Ann. Ig. Roma, 1893, vol. 3, p. 527. — [12] Lübbert & Schneider, Pharm. Centralhalle, 1888, Nr. 40. — [13a] Behring, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3, S. 27 und 64, 1888. — [13b] Ders., Deutsche med. Woch., 1889, Nr. 41—43. — [13c] Ders., ebd., 1887, Nr. 37/38. — [13d] Ders., ebd., 1888, S. 653. — [14] Angerer, Centralbl. f. Chir., 1887, Nr. 7. — [14a] Engels, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 33, 1903. — [15] v. Sicherer, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 29. — [16] Steinemann, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 11. — [17] Vertun, ebd., Nr. 20. — [18] Boer, Ztschr. f. Hyg., Bd. 9, S. 479. — [19] Schäffer, ebd., Bd. 16, S. 179. — [20] R. Meyer, Diss. Breslau 1894; Ztschr. f. Hyg., Bd. 20, S. 109, 1895. — [21] A. Pfuhl, Hyg. Rundsch., 1902, Nr. 3. — [22] Aufrecht, Dtsch. med. Woch., 1900, Nr. 31. — [23] C. Meyer, Centr. f. Chir., 1897, S. 60. — [23a] Kerez, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 33, Nr. 8/9, 1902. — [24] Green, Ztschr. f. Hyg., 1893, Bd. 13, S. 495. —

[25] SCHEURLEN & SPIRO, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 4. — [26] LÖFFLER, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, S. 755, 1894. — [27] JÄGER, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 5, S. 247. — [28] RIECKE, Ztschr. f. Hyg., Bd. 24, S. 303, 1897. — [29] v. LINGELSHEIM, ebd., Bd. 8, S. 203. — [30] AUFRECHT, Deutsche Aerztezeitg., 1900, S. 77. — [30a] DROSSBACH, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 21, Nr. 2, 1897. — [31] HEIDER, Arch. f. Hyg., Bd. 15, S. 341. — [32] HEINISCH, Ann. Pasteur, 1889, S. 438. — [33] F. MARSCHALL, Diss. Heidelberg 1902. — [34] DI MATTEI, Ann. Istit. Ig. Roma, vol. 1. — [35] REITHOFFER, Arch. f. Hyg., 1896, Bd. 27, S. 350. — [36] JOLLES, Ztschr. f. Hyg., Bd. 15, S. 460, Bd. 19, S. 130. — [37] SERAFINI, Ann. Istit. Ig. Roma, vol. 8, p. 195, 1898. — [38] BEYER, Ztschr. f. Hyg., 1896, Bd. 22, S. 288. — [39] LIBORIUS, ebd., Bd. 2, S. 15. — [40] PFUHL, ebd., Bd. 6, S. 17, Bd. 7, S. 363, Bd. 12, S. 509. — [41] DUNBAR, Viertelj. f. ger. Med. u. öff. San., 3. Folge, Bd. 16, Suppl. — [42] JÄGER, Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 5, S. 247. — [43] FORSTER & DE FREYTAG, Arch. f. Hyg., Bd. 11, S. 60. — [44] STADLER, ebd., Bd. 35, S. 40, 1899. — [45] PETTERSON, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 42. — [46] TERNI, Rif. med., vol. 17, Nr. 77, 1901. — [47] ROLLY, Arch. f. Hyg., Bd. 41, S. 348, 1902. — [48] LEO & SOMDERMANN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 16, 1894. — [49] KITASATO, ebd., Bd. 3, S. 404. — [49a] DUBIEF & BRÜHL, Journ. d. physiol. et path., 1899, I, 5. — [50] SCHATTENFROH, Arch. f. Hyg., Bd. 27, S. 230, 1896. — [51] WACKER, C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, Nr. 12/13, 1894. — [52] TRAUGOTT, Z. f. Hyg., Bd. 14, S. 427. — [53] BECK, ebd., Bd. 37, S. 294, 1902. — [54] NOVY & FREER, ref. C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, S. 299, 1902. — [55] GEPPERT, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 11. — [56] NISSEN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 8, S. 62. — [57] RIEDEL, Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, S. 3—5. — [58] TAVEL & TSCHIRCH, ref. C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, S. 735, 1893. — [59] VIQUERAT, Ann. de micrographie, vol. 2, Nr. 5/6, 1889. — [60a] PAPASOTIRIU, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 13. — [60b] Ders., ebd., 1900, Nr. 40. — [61] DAHMEN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, Nr. 22, 1893. — [62] WIRGIN, Ztschrift f. Hyg., Bd. 40, Nr. 2, 1902. — [63] SAUL, Archiv f. klin. Chir., 1898, Bd. 56, S. 686. — [64] EPSTEIN, Ztschr. f. Hyg., 1897, Bd. 24, S. 1. — [65] MINERVINI, ebd., Bd. 29, S. 117, 1899. — [66] BERTARELLI, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, S. 323, 1902. — [67] SALZWEDEL & ELSNER, Berl. klin. Woch., 1900, Nr. 23. — [68] BARSICKOW, Pharmaceut. Zeit., 1901, S. 49; ref. Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 23. — [69] WEIGL, Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 45, S. 273. — [70] WINKLER, Diss. Marburg 1899. — [71] YERSIN, Ann. Pasteur, 1888, 60. — [72] SCHILL & FISCHER, Mitt. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, S. 131, 1883. — [72a] AHLFELD & VAHLE, Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 6. — [73] LOEW & FISCHER, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 33, S. 221. — [74] BUCHNER & SEGALL, Münch. med. Woch., 1889. — [75] TRILLAT, Compt. rend. acad. sc., Paris, t. 114. — [76] WALTER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, S. 421, 1896. — [77] SLATER & RIDEAL, Lancet, 21. IV. 1899. — [78] BLUM, Münch. med. Woch., 1893, Nr. 32. — [79] GEGNER, ebd. — [80] ASCOLI, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, S. 849, 1895. — [81] VANDERLINDEN & DE BUCK, Arch. méd. expér., 1895, t. 7, p. 76. — [82] POTTEVIN, Ann. Pasteur, 1894, p. 746. — [83] CRAMER, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 41. — [84] HAMMER, Centralbl. f. Gynäk., 1902, Nr. 17. — [85] ELSNER, Deutsche med. Woch., Jahrg. 28, Nr. 29. — [86] SEIDEWITZ, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, Nr. 3, 1902. — [87] SYMANSKI, Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 393. — [88] A. PFUHL, Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 3. — [89] KOKUBO, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 33, (Orig.), S. 568, 1903. — [89a] G. COHN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 26, S. 377, 1897. — [90] KOCH & FUCHS, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, S. 560, 1899. — [91] SALKOWSKI, Deutsche med. Woch., 1888, S. 16; Virch. Arch., Bd. 115, Nr. 2. — [92] KIRCHNER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 8, S. 465. — [93] LOSSEN, Diss. Heidelberg 1899. — [94] ROHRER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, S. 43, 1893. — [95] A. NEISSER, Virch. Arch., Bd. 110, S. 281, 1887. — [96] BUCHNER, Münch. med. Woch., 1887, S. 25. [97] TILAMES, ebd., 1889, Nr. 32/33. — [98] TROJE & TANGL, Berl. klin. Woch., 1891, Nr. 20. — [99] WAGNER, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, S. 355, 1890. — [100a] BEHRING, Deutsche med. Woch., 1887, Nr. 20. — [100b] Ders., ebd., 1888, S. 653. — [101] KRONACHER, Münch. med. Woch., 1887, Nr. 29. — [102] HEYN & ROVSING, Fortschr. d. Med., 1887, Nr. 2. — [103] BAUMGARTEN, Berl. klin. Woch., 1887, Nr. 20. — [104] KUNZ, ref. Baumg. Jahresb., 1887, S. 370. — [105] DE RUYTER, Langenbecks Arch. f. Chir., Bd. 36, S. 984. — [106] SCHNIRER, Wien. med. Presse, 1887, Nr. 36/38. — [107] SENGER, Deutsche med. Woch., 1887, Nr. 33/34. — [108] KARLIŃSKI, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, S. 237, 1889. — [109] MARTENS, Virch. Arch., Bd. 112, Nr. 2. — [110] FONSECA, Compt. rend. soc. biol., 1899, Nr. 23. — [111] ROVSING, Fortschr. d. Med., 1887, Nr. 9. — [112a] LÜBBERT, ebd., Nr. 11. — [112b] Ders., ebd., 1888, Nr. 22/23. — [113] SCHMIDT, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 31, S. 618. — [114] ANASTASSOFF, Thèse Toulouse, 1896. — [115] v. STUBENRAUCH, Ztschr. f. Chir., Bd. 38, Nr. 5/6. — [116] REUTER, Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 30. — [117] KROMAYER, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 10. — [118] CRZELLITZER, Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 29, 1899. — [119] FISCHER & BEDDIES, Allg. med. Centralzeit., 1899. —

[120] W. Schmidt, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, Nr. 6—13, 1897. — [121] S. Fränkel, »Die Arzneimittel-Synthese« u. s. w., Berlin (Springer), 1901. — [122] Heller, Arch. f. Dermat. u. Syph., 1891, S. 840. — [123] Christmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, Nr. 13, 1893. — [124] Schlesinger, Therap. Monatsh., Bd. 10, S. 507, 1896. — [125] Lieven, Münch. med. Woch., 1895, S. 510. — [126] Spirig, Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, S. 15, 1893. — [127] Riedlin, Arch. f. Hyg., Bd. 7, S. 309. — [128] Spiegler, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, Nr. 6, 1892. — [129] Hägler, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 15, Nr. 1, 1895. — [130] Hesse, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, Nr. 18/19, 1896. — [131] Aufrecht, Allg. med. Centralzeit., 1900, Nr. 28. — [132] Rabow & Galli-Valerio, Therap. Monatsh., 1900. — [133] Dräer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, S. 197, 1893. — [134] Rohrer, ebd., Bd. 12, Nr. 18, 1892. — [135] Merz, Diss. Basel 1897. — [136] Chassevant, Compt. rend. soc. biol., 1895, p. 698. — [137] Ruepp, Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, 1897, Nr. 19. — [138] Riedlin, Diss. München 1889. — [139] Lépine, ref. Baumg. Jahresb., 1887, S. 380. — [140] Walsh, Med. News, 1896, p. 69. — [141a] Schürmayer, Arch. f. Hyg., Bd. 25. — [141b] Ders., ebd., Bd. 34, S. 32, 1899. — [142] Gärtner & Plagge, Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Chir., 1885. — [143] Geppert, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 11. — [144] Guttmann & Merke, Virch. Arch., 1887, Bd. 107, S. 459. — [145] Nocht, Ztschr. f. Hyg., Bd. 7, S. 521. — [146] Buttersack, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8, S. 357, 1892. — [147a] Hammerl, Arch. f. Hyg., 1894, Bd. 26, S. 198. — [147b] Ders., Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 20. — [148] Schütz, ebd., 1896, S. 289. — [149] Bronstein, ref. Baumg. Jahresb., 1896, S. 714. — [150] Oehmichen, Arb. Kais. Ges.-Amt, 1895, Bd. 11, S. 275. — [151] C. Fränkel, Z. f. Hyg., Bd. 6, S. 521, 1889. — [152] Gruber, Arch. f. Hyg., Bd. 17, S. 618. — [153a] Hueppe, Berl. klin. Woch., 1886, S. 609. — [153b] Ders., ebd., 1891, Nr. 45. — [153c] Ders., ebd., 1893, Nr. 21. — [154] Bolin, Hyg. Rundschau, 1897, Nr. 7. — [155] Bartoschewitz, ref. Baumg. Jahresb., 1892, S. 485. — [156] Nencki & Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1893, Bd. 33, S. 1. — [157] R. Otto & Beckurts, Pharm. Centralhalle, 1891, Nr. 15. — [158] Engler, ebd., 1890, Nr. 31. — [159a] Hammer, Arch. f. Hyg., 1892, Bd. 14, S. 116. — [159b] Ders., ebd., Bd. 12, S. 358. — [159c] Ders., ref. Hyg. Rundschau, 1899, S. 741. — [160] O. Neumann, Chem. Zeit., 1900, Nr. 37; ref. Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 2. — [161] Weyl, Ztschr. f. Hyg., Bd. 6, S. 151, 1889. — [162] Henle, Arch. f. Hyg., Bd. 6, S. 188, 1889. — [163] v. Esmarch, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, Nr. 10/11, 1887. — [164] Sirena & Alessi, Rif. med., 1888, Nr. 257 f. — [165] Hünermann, Deutsche militär-ärztl. Ztschr., 1889, 111. — [166] Eisenberg, Wiener med. Woch., 1888, Nr. 17/19. — [167] Wolf, Arch. f. Hyg., 1894, Bd. 22, S. 217. — [168] Roll, ref. Baumg. Jahresber., 1896, S. 840. — [169] Tavel & Tomarkin, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1898, Bd. 23, Nr. 17. — [170] Engels, ebd., Bd. 33 (Orig.), Nr. 10, 1903. — [171] Cramer, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 41. — [172] Schürmayer, Arch. f. Hyg., 1895, Bd. 25, S. 328. — [173] Eckstein, Therap. Monath., 1898, Bd. 12, S. 209. — [174] Hiller, Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 37. — [175] Vahle, Hyg. Rundschau, 1893, S. 901. — [176] Schütz, ebd., 1896, S. 289 (Litteratur!). — [177] Scheurlen, Arch. f. Hyg., Bd. 18, S. 35, Bd. 19, S. 347. — [178] Laser, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, S. 229, 1892. — [179] Keiler, Arch. f. Hyg., Bd. 18, S. 57. — [180] Pfuhl, Ztschr. f. Hyg., Bd. 15, S. 192. — [181] Dräer, Hyg. Rundschau, 1896, Bd. 6, Nr. 9. — [182] Latteux, Monatsh. f. prakt. Dermat., 1892, Bd. 14, Nr. 10. — [183] Löffler, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 10. — [184] Spengler, Sem. méd., 1894, 31 oct. — [185] de la Croix, Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 13, S. 175. — [186] Duggan, cit. nach Rideal, »Disinfection and Disinfectants«, 1895, p. 172. — [187] Lübbert, Biolog. Spaltpilzunters., 1886. — [188] Vas, ref. Baumg. Jahresb., 1897, S. 1002. — [189] Guttmann, Ztschr. f. klin. Med., 1887, Bd. 13, Nr. 5. — [190] Kuprianow, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, S. 933, 1894. — [191a] Salkowski, Berl. klin. Woch., 1875, S. 22. — [191b] Ders., Virch. Arch., 1899, Bd. 157, S. 416. — [192] Bucholtz, Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 4. — [193] Parry Laws, Chem. News, 1895, Nr. 15. — [194] Wehmer, Chem. Zeit., 1895, Bd. 21, S. 73. — [195] Samter, Diss. Berlin 1887. — [196] Walliczek, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, S. 891, 1894. — [197] Maximovitsch, Compt. rend. acad. sc., 1888. — [198] Stewart & Sternberg, ref. Baumg. Jahresbr., 1893, S. 368. — [199] Heintz & Liebrecht, Berl. klin. Woch., 1892, S. 1158. — [200] Pane, ref. Baumg. Jahresbr., 1890, S. 507. — [201] Donath, Ber. d. deutschen chem. Ges., Bd. 14. — [202] Edinger & Treupel, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 39. — [203] Barszczewski, ref. Baumg. Jahresbr., 1898, S. 992. — [204] Emmerich & Kronacher, Münch. med. Woch., 1892, Nr. 19. — [205] Rohrer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, Nr. 17, 1893. — [206] Vianna, Compt. rend. soc. biol., 1892, p. 109. — [207] Grawitz, Fortschr. d. Med., 1887, Nr. 21. — [208] Christmas-Dirckinck-Holmfeld, ebd., Nr. 19. — [209] Löwenstein, Prag. med. Woch., 1901, S. 84. — [210] Stilling, Lancet, vol. 11, S. 965. — [211] Janowski, ref. Baumg. Jahresbr., 1890, S. 492. — [212] Garré & Troje,

Münch. med. Woch., 1890, Nr. 25. — [213] LUNKEWITSCH, ref. Baumg. Jahresbr., 1892, S. 486. — [214] CAMPANA, Rif. med., 1890. — [215] JNGIANNI, ref. Baumg. Jahresbr., 1894, S. 366. — [216] CASELLA, ref. ebd., 1898, S. 797. — [217] CHAMBERLAND, Ann. Pasteur, 1887, p. 153. — [218] CADÉAC & MEUNIER, ibid., 1889, p. 317. — [219] OMELTSCHENKO, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, S. 813. — [220] BLAIZOT & CADALGUES, Compt. rend. soc. biol., 1893, p. 1001. — [221] FORNÉ, Ann. Pasteur, 1893, p. 529. — [222] TASSINARI, Ann. Istit. Ig. Roma, 1891. — [223] KÖRNER, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, S. 491, 1902. — [224] HÉBERT, Thèse Paris, 1896; ref. Hyg. Rundschau, 1898, S. 37. — [225] FALKENBERG, ref. Baumg. Jahresbr., 1891, S. 449. — [226] PHILLIPS, ebd., 1898, S. 993. — [227] HEINS, Münch. med. Woch., 1887, Nr. 16. — [228] LÜDERITZ, Ztschr. f. Hyg., Bd. 6, S. 241. — [229] H. KOSSEL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, S. 1018, 1894. — [230] FRANKLAND, Ztschr. f. Hyg., 1889, Bd. 6, S. 13. — [231] C. FRÄNKEL, ebd., Bd. 5, S. 333. — [232] KLADAKIS, Diss. Berlin 1890. — [233] GRAUER, ref. Baumg. Jahresbr., 1887, S. 390. — [234] GRANCHER & CHANTARD, Ann. Pasteur, 1888, S. 267. — [235] TRUDEAU, Med. News, 1888, Bd. 52, Nr. 18. — [236] RIGLER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, Nr. 20, 1893. — [237] MORENO, ref. ebd., Bd. 17, S. 505. — [238] BORDONI-UFFREDUZZI, ref. ebd., Bd. 15, S. 862. — [239] DE FREUDENREICH, Ann. de micrographie, 1893, p. 493. — [240] R. KOCH & WOLFFHÜGEL, Mitteil. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 1, S. 181. — [241] FISCHER & PROSKAUER, ebd., Bd. 2, S. 228. — [242] BIGGS, Med. News, Dec. 1887. — [243] DUBIEF & BRÜHL, Compt. rend. acad. sc., Paris, t. 108, p. 824, 1889. — [244] SONNTAG, Ztschr. f. Hyg., Bd. 8, S. 95. — [245] OHLMÜLLER, Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 8, S. 229. — [246] CHRISTMAS, Ann. Pasteur, 1893, p. 777. — [247] OBERDÖRFER, Diss. Bonn 1889. — [248] RANSOME & FOULERTON, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, S. 900, 1901. — [249] A. GÄRTNER & SCHOTTE, Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., Bd. 12, S. 337. — [250] KRUPIN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 3, S. 224, 1888. — [251] HERAEUS, ebd., Bd. 1, S. 235, 1887. — [252] KREIBOHM, ebd., Bd. 1, S. 363, 1887. — [253] O. HESS, »Formaldehyd als Desinfektionsmittel«, Diss. Marburg 1898 (Litteratur!). — [254] A. REISCHAUER, Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 12/13 (Litteratur!). — [255] LEHMANN, Münch. med. Woch., 1893, Nr. 32. — [256] TRILLAT, Compt. rend. acad. sc., Paris 1892 et 1896. — Ders., »La formaldéhyde et ses applications pour la désinfection des locaux contaminés«, Paris (Carré) 1896. — [257] STRÜVER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, S. 357, 1897. — [258a] ARONSON, ebd., S. 168. — [258b] Münch. med. Woch., 1894, S. 239. — [259a] M. NEISSER, Versuche im Anhang zu FLÜGGES Arbeit [268a]. — [259b] Ders., Hyg. Rundschau, 1899, S. 1234. — [260a] ABBA & RONDELLI, Ztschr. f. Hyg., Bd. 27, S. 49 (Litteratur!). — [260b] Dies., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 33, S. 839, 1903. — [261] KAUP, Wien. med. Woch., 1899, Nr. 42/44. — [262] ENOCH, Hyg. Rundschau, 1899, S. 1274. — [263a] DIEUDONNÉ, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 42. — [263b] Ders., Aerztl. Praxis, 1901, Nr. 2. — [264] LANGE, Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 15. — [265] PFUHL, Deutsche milit.-ärztl. Ztschr., Bd. 28, S. 321, 1899. — [266] ROSENBERG, Deutsche med. Woch., 1896, S. 626; Ztschr. f. Hyg., Bd. 24, S. 488. — [267] WALTER & SCHLOSSMANN, Journ. f. prakt. Chem., 1898, Bd. 57; Münch. med. Woch., 1898, 1899. — [268a] FLÜGGE, Ztschr. f. Hyg., Bd. 29, S. 276, 1898. — [268b] Ders., Klin. Jahrbuch, 1900, Bd. 7. — [268c] Ders., »Grundriss der Hyg.«, 5. Aufl., Leipzig (Veit) 1902. — [269] v. BRUNN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, S. 201, 1899. — [270] POLECK, Diss. Breslau 1897. — [271] NOWACK, Hyg. Rundschau, 1899, S. 913. — [272] JÄGER & MAGNUS, ebd., 1902, Nr. 7/8. — [273] VOGEL, Münch. med. Woch., 1900, S. 556. — [274] BEITZKE, Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 11. — [275a] CZAPLEWSKI, Münch. med. Woch., 1898, Nr. 41. — [275b] Ders., ebd., 1899, Nr. 27; Centralbl. f. öff. Gesundheitspfl., Bd. 19, S. 53; Deutsche Praxis, 1902, Nr. 6 (ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, Nr. 19). — [276] PRAUSNITZ, Münch. med. Woch., 1899, Nr. 1. — [277] P. TH. MÜLLER, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, Nr. 12/13, 1901. — [278] GEHRCKE, Deutsche med. Woch., 1898, S. 242. — [279] OEHMICHEN, Arb. a. d. kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 11, S. 275. — [280a] MAYER & WOLPERT, Arch. f. Hyg., Bd. 43, S. 171. — [280b] ebd., S. 221. — [281a] PETRUSCHKY, Gesundheit, 1899, Nr. 1. — [281b] PETRUSCHKY & HINZ, Deutsche med. Woch., 1898, S. 527. — [282] HINZ, Diss. Kiel 1900. — [283] VOGES, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, S. 319, 1902. — [284] MERKEL, Münch. med. Woch., 1898, S. 1484. — [285] DUNBAR & MUSEHOLD, Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 15, S. 114, 1898. — [286] RUBNER & PEERENBOOM, Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 6; PEERENBOOM, ebd., 1898, Nr. 16. — [287] HAMMERL & KERMAUNER, Münch. med. Woch., 1898, S. 1493. — [288] LÜBBERT, Deutsche milit.-ärztl. Ztschr., 1901, S. 309. — [289] SPENGLER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 1900. — [290] STEINITZ, Ztschr. f. Hyg., Bd. 38, S. 144, 1901. — [291] SEIGE, Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 18, S. 363. — [292] v. BRUNN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, S. 309. — [293a] G. FRANK, Ztschr. f. öffentl. Chem., 1899, ref. Hyg. Rundschau, 1900, S. 294. — [293b] Ders., Münch. med. Woch., 1901, Nr. 4. — [294] PALOZZI, ref. Hyg. Rundschau, 1897, S. 39.

B. Desinfektionspraxis.

I. Dampfdesinfektionsöfen und -anstalten.

Die Dampfdesinfektion ist bis jetzt das einzige Verfahren, dem eine sichere und energische Tiefenwirkung zukommt; sie muss daher überall da angewandt werden, wo es sich um Objekte handelt, die nicht nur an ihrer unmittelbaren Oberfläche infiziert sind, sondern bei denen vorauszusetzen ist, dass Krankheitserreger (mit den Exkreten des Kranken) bis in eine gewisse Tiefe eingedrungen sind (z. B. Betten, Matratzen, Kleidungsstücke, Teppiche u. s. w.); daher ist für gewisse Gruppen von Infektionskrankheiten die Dampfdesinfektion ein integrierender Bestandteil der Wohnungsdesinfektion (vergl. daselbst im nächsten Kapitel), während sie bei anderen Krankheiten entbehrlich ist.

Von der Dampfdesinfektion (wenigstens in der bisher üblichen Weise mit gesättigtem Dampf von 100° Siedepunkt) sind auszuschließen alle Pelz-, Leder- und Gummisachen, da sie im Dampf schrumpfen und brüchig werden, — ferner kostbare Stoffe (Samt, Plüsch, gestickte Uniformen, elegante Hüte), da sie an Farbe und Façon verlieren; — sowie Wäsche mit Blut- oder Kotflecken (da diese »einbrennen« und dann dauernd sichtbar bleiben). Betreffend Wäsche vergleiche weiter unten das spezielle Kapitel; für Pelz- und Ledersachen, sowie Uniformen, wird sich vielleicht das von Schumburg [1] neuerdings empfohlene Desinfektionsverfahren mit 100° heißer Luft von 60% relativer Feuchtigkeit einbürgern, indem dasselbe sichere Abtötung aller vegetativen Krankheitserreger — (Milzbrandsporen werden ja nur in den allerseltensten Fällen in Betracht kommen) — binnen 1 Stunde gewährleistet, ohne die genannten Objekte zu beschädigen; möglicherweise wäre zu demselben Zweck auch das v. Esmarchsche [2] Verfahren der Kombination 70grädigen Wasserdampfs (durch Sieden unter negativem Druck) mit Formalindämpfen brauchbar. — Bei allen anderen der gewöhnlichen Dampfdesinfektion unterworfenen Gegenständen lassen sich Beschädigungen bei sachgemäßem Betriebe leicht vermeiden; insbesondere sind die Gegenstände vor direkter Berührung mit den Eisenwänden des Apparats zu bewahren, weil dadurch Rostflecke oder auch starke Durchnässung mit dem an den Wänden sich ansammelnden Kondenswasser bewirkt werden kann; ferner sind Kleidungsstücke so im Apparat aufzuhängen bezw. hinzulegen, dass scharfe Knickungen (»Kniffe«) vermieden werden, weil diese sonst auch nach der Dampfeinwirkung dauernd bestehen bleiben; Teppiche sind zu rollen.

Die Ausführung der Dampfdesinfektion erfolgt in Dampfdesinfektionsöfen, die entweder in einer Dampfdesinfektionsanstalt fest aufgestellt oder transportabel sind. Ein Dampfdesinfektionsapparat (»Dampfofen«) weist zwei Hauptteile auf: 1. Den Dampfkessel mit der Feuerung. 2. Die Dampfdesinfektionskammer.

Beide Bestandteile stellen entweder zwei voneinander selbständige (nebeneinander stehende) Apparate dar, und sind nur durch das Dampfzuführungsrohr miteinander verbunden (wie das für alle größeren Apparate die Regel ist), oder der untere Teil des die Desinfektionskammer umgebenden Mantelraumes wird mit Wasser gefüllt und dient so selbst als Dampfkessel (wie in den Thursfieldschen Apparaten); letztere kompendiöse Anordnung ist in der That für kleinere Apparate recht empfehlenswert. Der Dampfkessel liefert entweder

ganz ungespannten Dampf (wie in den THURSFIELDschen Apparaten), oder gespannten Dampf; im letzteren Falle muss der Kessel mit Manometer und Sicherheitsventil versehen sein. Die Anwendung einer geringen Dampfspannung (bis höchstens $^1/_5$ Atmosphäre Ueberdruck) bietet manche Vorteile betr. rascheren Eindringens des Dampfes und sicherer Erzielung einer Temperatur von 100° in allen Teilen der Desinfektionskammer; höhere Spannungen aber sind mindestens entbehrlich, indem der Vorteil der auf diese Weise erreichten geringen Abkürzung der Desinfektionsdauer in keinem Verhältnis steht zu den Mehrkosten der komplizierten Apparate und den Schwierigkeiten ihrer Bedienung und Reparatur. Besonders für außereuropäische Länder, wo man die Bedienung der Apparate Eingeborenen anvertrauen muss, ist die einfachste Konstruktion die beste. *) Die Dampfdesinfektionskammer ist ein eiserner Kasten von runder, ovaler oder viereckiger Form und von verschiedener Größe, entweder nur an der einen oder an beiden Stirnseiten mit je einer dampfdicht abschließenden Thür versehen. Die Form der Dampfkammer ist ziemlich gleichgiltig: vorausgesetzt, dass der Dampf von der Einströmungsöffnung aus an alle Punkte der Kammer in horizontaler Richtung gelangen kann, sind »tote Ecken« ausgeschlossen (FROSCH & CLARENBACH[3]). Die Größe einer zu wählenden Dampfkammer richtet sich ganz nach den lokalen Verhältnissen; sehr große Apparate (in die man mittelst fahrbaren Gestells eine ganze unzerlegte Bettstelle bringen kann) eignen sich nur für Betriebe mit sehr reichlichem Material; für ländliche Verhältnisse (SCHMIDTMANN[4]) ist ein kleiner transportabler Apparat von ein bis höchstens zwei Kubikmeter Rauminhalt viel praktischer. Selbstverständlich muss die Größe der Desinfektionskammer zu der Größe und Leistungsfähigkeit des Dampfkessels in einem richtigen Verhältnis stehen; d. h. es muss eine genügende Menge von Dampf in der Zeiteinheit geliefert werden, um die Desinfektionskammer vollständig mit Dampf zu füllen und die durch Kondensation entstehenden Verluste zu decken; dagegen ist beständiges starkes Strömen während der ganzen Desinfektionsdauer nicht erforderlich (vergl. oben S. 204). — Die Einströmungsöffnung des Dampfes muss im obersten Teil, der Abstrom am Boden der Dampfkammer angeordnet sein, um das »Herausfallen« der Luft aus den Objekten zu begünstigen. In den mit hochgespanntem Dampf arbeitenden Apparaten von GENESTE & HERSCHER (Paris) wird die Luftverdrängung durch plötzliches »Ausblasen« des Dampfes bewirkt. Die älteren THURSFIELDschen Apparate, in denen mit einem Gemisch von heißer Luft und Wasserdampf gearbeitet wurde, gaben ganz ungenügende Resultate, während die neueren Modelle desselben Konstruktionstypus, in denen für Austreibung der Luft gesorgt war, tadellos funktionieren (GRUBER[6], SOYKA[7]). Auch die Rippenheizkörper, die in manchen Apparaten zum Zwecke einer Ueberhitzung des Dampfes angebracht waren, sind nach dem von S. 202 her bekannten üblen Einfluss der Ueberhitzung auf die desinfizierende Wirksamkeit des Dampfes zu verwerfen; in der That fanden v. ESMARCH[2c], sowie ganz neuerdings PROSKAUER & CONRADI[8], dass solche Apparate ganz unsicher funktionieren, indem nicht an allen Stellen der Desinfektionskammer Milzbrandbazillen abgetötet werden konnten; selbst bei scheinbar ganz gleicher Konstruktion kann der eine Apparat gute, der andere unsichere Resultate geben.

Für die Desinfektionspraxis muss aber durchaus die Forderung erfüllt sein, dass Milzbrandsporen stets und an allen Stellen der Des-

*) Ein geringer Ueberdruck lässt sich (auch bei THURSFIELDschen Apparaten, die mit ungespanntem Dampf arbeiten) dadurch erzielen, dass man in die Dampfdesinfektionskammer die Ausströmungsöffnung des Dampfes etwas enger anlegt, als die Einströmungsöffnung (OVERBECK & MEYER[5]).

infektionskammer abgetötet werden. Dieses Experimentum crucis sollte bei jedem neuangeschafften Apparat angestellt und womöglich nach längerer Betriebsdauer in regelmäßigen Zwischenräumen wiederholt werden. Statt dieser (unter allen Umständen sichersten) bakteriologischen Prüfungsmethode kann man auch eine rein physikalische Untersuchung mit Hilfe von Maximumthermometern vornehmen; dieselben müssen in allen Teilen des Apparats mindestens 99—100° anzeigen. (Bisweilen zeigt das Maximumthermometer bei dieser Prüfung einige Grade über 100°; vergl. über das Zustandekommen dieser Ueberhitzung im Innern der Objekte die Untersuchungen Rubners oben S. 204.) In einem wie im anderen Falle müssen die Testobjekte (Milzbrandsporen oder Maximalthermometer) den natürlichen Verhältnissen entsprechend gelagert sein, d. h. im Innern solcher Objekte, wie sie für die praktische Desinfektion in Betracht kommen (Kleiderbündel, Matratzen u. s. w.), wobei selbstverständlich — ebensowohl für die Prüfung, wie für die praktische Benutzung des Apparates — das Desinfektionsgut nicht zu fest gepackt sein darf. — Ein Apparat, der bei dieser fundamentalen Prüfung nicht in allen seinen Teilen absolut positive und eindeutige Resultate giebt, ist praktisch unbrauchbar; man darf keineswegs glauben, dass an Stellen, wo die Temperatur nicht 99—100° erreicht hat (bezw. Milzbrandsporen nicht abgetötet worden sind), doch wenigstens eine nur um wenige Grade von 100° abweichende Temperatur geherrscht habe; vielmehr können in unvollkommenen Apparaten oder bei ungenügender Einwirkungsdauer des Dampfes zwischen verschiedenen Stellen im Innern, die nur wenige Centimeter voneinander entfernt liegen, Differenzen von 40° und mehr vorkommen! — Hat man sich davon überzeugt, dass ein gegebener Dampfdesinfektionsapparat dieser ersten Grundbedingung genügt, so kommt für die praktische Benutzung desselben ferner noch die Eindringungsdauer des Dampfes in Betracht, d. h. die Zeit nach welcher in allen Teilen des Apparates vom Moment des Dampfeinlasses — bezw. von dem Moment an gerechnet, an dem das Thermometer im Dampfabströmungsrohr 100° zeigt — die Temperatur von 100° erreicht ist; offenbar kann erst von diesem Augenblicke an die eigentliche Desinfektionsdauer (d. h. die Zeit, während welcher der Dampf an allen Stellen des Apparates die desinfektorische Wirksamkeit entfaltet) gerechnet werden. Die Bestimmung der Eindringungsdauer erfolgt in der Weise, dass man an verschiedenen Stellen — und insbesondere etwas unterhalb der Mitte, wo (in Anbetracht der Thatsache, dass das Eindringen des Dampfes wesentlich von oben stattfindet) die Temperatur von 100° zuletzt erreicht wird — Signalthermometer (Wolffhügel[10]) einlegt, die bei Erreichung des gewünschten Wärmegrades einen elektrischen Kontakt schließen und mittels der aus dem Apparat ins Freie geführten Leitungsdrähte ein elektrisches Glockensignal ertönen lassen; ein sehr praktisches Modell ist von F. & M. Lautenschläger (vergl. Katalog) angegeben. Früher verwendete man zur Auslösung des Kontaktes leicht schmelzbare Legierungen; doch sind dieselben weniger zuverlässig, da ihr Schmelzpunkt sowohl beim Lagern als insbesondere beim Umschmelzen erhebliche Aenderungen erfahren kann (Wolffhügel[10b]). — Auf dem gleichen Prinzip beruht die von Sticker[11] als Probe gelungener Desinfektion vorgeschlagene Beobachtung der Schmelzung von Phenantren (Schmelzpunkt 98°) und Brenzkatechin (Schmelzpunkt 104°), ersteres für ungespannten Dampf, letzteres für Dampf mit geringem Ueberdruck. — Duncker[12] schlug vor, als Indicator

für das stattgehabte Eindringen des Dampfes ins Innere der Objekte nicht die Temperatur, sondern die Feuchtigkeit heranzuziehen, ein Prinzip, das theoretisch bei der dominierenden Bedeutung, welche dem Sättigungsgrade des Dampfes für das Gelingen der Desinfektion zukommt, gewiss berechtigt war. Jedoch funktioniert der von DUNCKER angegebene »Dampffeuchtigkeitsmesser« (beruhend auf der im Dampf erfolgenden Verkürzung von Darmsaiten, wodurch ein elektrisches Glockensignal ausgelöst wird) nicht zuverlässig; nach den von SANDER & CLARENBACH[13], DRÄER[14] und DREYER[15] angestellten Nachprüfungen erfolgt die Verkürzung der Saiten in sehr unregelmäßiger Weise, und so kann einerseits das Signal schon bei Temperaturen von 80—85° erfolgen, während andermal bisweilen der bakteriologische Effekt der Desinfektion ein vollkommener ist, aber das Signal ausbleibt.

Nach Feststellung der Eindringungsdauer des Dampfes (gewöhnlich zwischen 30 und 60 Minuten) wird für den Heizer eine Instruktion ausgearbeitet, nach welcher die Bedienung des Apparates zu erfolgen hat. Die zu desinfizierenden Objekte müssen der Einwirkung des Dampfes ausgesetzt bleiben während einer Zeit, welche der Summe der Eindringungsdauer plus etwa 15 bis 20 Minuten für den eigentlichen Desinfektionsprozess entspricht. Fettig oder ölig beschmutzte Objekte bedürfen einer längeren Eindringungszeit (TEUSCHER[16]). Nach Beendigung des Desinfektion findet in den modernen größeren Apparaten noch innerhalb der Desinfektionskammer selbst eine Trocknung der Objekte statt (v. ESMARCH[2b]), indem heiße trockene Luft durch den Apparat geblasen wird und damit eine rasche Entfernung einerseits des im Apparat enthaltenen Dampfes, andererseits der in den Objekten abgelagerten geringen Kondenswassermengen stattfindet; doch sind diese letzteren Mengen bei richtigem Betriebe so unbedeutend, dass selbst bei Fehlen einer Trockenvorrichtung schon einfach durch Ausbreiten der desinfizierten Objekte (auf Regalen u. s. w.), event. durch Ausschütteln derselben, nahezu der gleiche Zweck erreicht werden kann. In den meisten neueren Apparaten sind übrigens auch Vorkehrungen getroffen, um eine Vorwärmung der zu desinfizierenden Objekte im Apparat selbst vor der Dampfdesinfektion vornehmen zu können, — sei es mittelst Durchleiten von heißer Luft, sei es durch den Dampf selbst, der, ehe er in die Desinfektionskammer eintritt, erst einen die letztere mantelförmig umgebenden Raum durchstreift; durch diese Vorwärmung wird einerseits die Dauer der Desinfektion erheblich abgekürzt und andererseits einer übermäßigen Bildung von Kondenswasser vorgebeugt. — Um Wärmeverluste seitens der Desinfektionskammer nach außen hin zu vermeiden, ist dieselbe bei manchen Systemen mit einem Wärmeschutzmantel bekleidet; letzterer kann auch mittelst wollener Decken oder Strohmatten leicht improvisiert werden, wie das insbesondere bei Aufstellung transportabler Apparate im Freien, zumal bei kalter Witterung ratsam ist; auch ist die Aufstellung eines transportablen Apparates an einem möglichst freigelegenen Orte vorzunehmen, damit genügende Zugwirkung für die Feuerung des Dampfkessels vorhanden ist! — Auch lässt sich unter ganz primitiven Verhältnissen ein Dampfdesinfektionsapparat ziemlich leicht improvisieren, vorausgesetzt, dass ein Dampfkessel vorhanden ist (Schiffskessel, Fabrik u. s. w.); als Dampfdesinfektionskammer kann eine Tonne (nach AMUNDSEN & USTVEDT[17] in norwegischen ländlichen Bezirken zur Tuberkulosebekämpfung mit Erfolg angewandt) oder ein gewöhnlicher Holzverschlag (A. GÄRTNER[18]) dienen; vergl. über Improvisationen von Dampfdesinfektionsapparaten an Bord bei NOCHT[24]. In Choleraepidemieen kann man sich auch mit Vorteil eines gewöhnlichen Backofens zur trockenen

Hitzedesinfektion bedienen (Haasis[19], Bornträger[20]); doch ist mit Rücksicht auf die Schwierigkeit des Eindringens der heißen Luft in die Desinfektionsobjekte auf möglichst lockere Lagerung der letzteren Bedacht zu nehmen und die Desinfektionsdauer auf mindestens 3 Stunden auszudehnen.

In Desinfektionsanstalten mit geordnetem Betriebe sind die Dampföfen am besten so aufzustellen, dass diejenige Seite, auf welcher die infizierten Objekte angefahren und in die Oefen gebracht werden (»infizierte oder unreine Seite«), vermittelst einer durchgehenden Scheidewand ohne Oeffnungen vollständig von derjenigen Seite getrennt ist, auf der die Ausladung der desinfizierten Objekte aus den Apparaten erfolgt (»reine Seite«); nur auf diese Weise wird die Möglichkeit einer Reinfektion der Objekte in der Desinfektionsanstalt selbst vermieden. Die Verständigung zwischen beiden getrennten Abteilungen erfolgt am besten nur durch Sprachrohr oder Telephon, oder auch durch ein in die Trennungswand fest eingelassenes Glasfenster (nicht zum Oeffnen eingerichtet). Jede der beiden Abteilungen hat am besten eigenes Personal und eigene Transportwagen für die Abholung der infizierten bezw. für den Rücktransport der desinfizierten Objekte. Es ist nicht ratsam, dem Publikum den direkten Zutritt zur Desinfektionsanstalt zu gestatten, indem auf diese Weise durch unsachgemäßen Transport infizierter Objekte sehr leicht eine Verstreuung infektiösen Materials stattfinden kann. Das einzig richtige ist vielmehr, den Transport des Desinfektionsgutes (in verschlossenen und mit Sublimatlösung angefeuchteten Säcken) durch geschulte Desinfektoren bewirken zu lassen; dieselben sind am besten in den hygienischen Instituten auszubilden und einer amtlichen Prüfung zu unterziehen; auch während ihrer Thätigkeit sind sie der Aufsicht des beamteten Arztes zu unterstellen. Ueber die Thätigkeit der Desinfektoren in der zu desinfizierenden Wohnung vergl. das nächste Kapitel. In der Desinfektionsanstalt sind auf der unreinen Seite Räumlichkeiten vorzusehen, in denen die Desinfektoren nach beendigter Arbeit den Anzug wechseln und sich waschen, eventuell ein Brausebad nehmen; zweckmäßig sind diese Räumlichkeiten so zu legen, dass sie den einzig möglichen Durchgang von der unreinen zur reinen Abteilung bilden; insbesondere muss diese Einrichtung in Quarantäneanstalten für Pilger- und Auswandererverkehr getroffen werden, in denen nicht nur die Kleider und sonstigen Effekten der unter Quarantäne gestellten Personen, sondern auch diese letzteren selbst (durch Reinigungsbad) einer gründlichen Desinfektion unterworfen werden müssen. In solchen Anstalten ist es auch unumgänglich, auf der »unreinen Seite« eine Sortierung der seitens der Pilger u. s. w. selbst (regellos und vollständig durcheinander) beigebrachten Effekten vorzunehmen, um dieselben, je nach ihren verschiedenen Kategorieen, verschiedenen Desinfektionsverfahren zu unterwerfen. — Bei gewöhnlichen Desinfektionsanstalten hingegen ist diese Sortierung schon innerhalb der Wohnung selbst vorzunehmen und insbesondere die beschmutzte Wäsche in einem gesonderten Sacke einzuliefern (vergl. weiter unten).

Außer den Dampfdesinfektionsöfen gehören zu jeder ordnungsmäßigen Desinfektionsanstalt noch folgende Einrichtungen:

Behälter von etwa 1 Kubikmeter Inhalt, die mit Sublimatlösung oder Kresolwasser gefüllt sind und zur Desinfektion der stark beschmutzten Wäsche dienen, da letztere (vergl. oben) bei der Dampfdesinfektion beschädigt würde. Noch zweckmäßiger lassen sich diese Behälter durch den

RIETSCHEL & HENNEBERGschen Wäschedesinfektionsapparat ersetzen, in dem die beschmutzte Wäsche in heißer Karbolseifenlösung gleichzeitig gereinigt und desinfiziert wird; die Erwärmung der Flüssigkeit erfolgt mittelst Dampfschlange, wobei durch automatische Reguliervorrichtungen ein Ansteigen der Temperatur über 97° und somit das Einbrennen der Flecke verhütet wird. Vergl. Litteratur und Vergleich der verschiedenen Methoden zur Wäschedesinfektion bei FÖRSTER[21].

Zweckmäßig ist ferner die Einrichtung eines Verbrennungsofens, z. B. nach dem von KEIDEL[22] angegebenen Modell, für Tierkadaver, Abfälle u. s. w. — Die zum Transport der Objekte dienenden Transportwagen müssen mit Oelfarbe gestrichen oder mit Blech ausgeschlagen sein, um mit desinfizierenden Flüssigkeiten leicht abgewaschen werden zu können.

Die Desinfektionsanstalt umfasst ferner Stallungen, Magazine (in denen sowohl die chemischen Desinfizientien als auch die Apparate und Utensilien für die Formalindesinfektion u. s. w. vorrätig gehalten werden) und Bureau.

Ueber Einrichtung und Betrieb von Desinfektionsanstalten vergl. bei PFUHL[23].

Litteratur.

[1] SCHUMBURG, Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, S. 167, 1902. — [2a] v. ESMARCH, Hyg. Rundsch., 1902. — [2b] Ders., Ztschr. f. Hyg., Bd. 3, S. 342, 1887. — [2c] Ders., ebd., Bd. 4, S. 398, 1888. — [3] FROSCH & CLARENBACH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 9, S. 183, 1890. — [4] SCHMIDTMANN, Deutsche Viertelj. f. öff. Gesundheitspfl., Bd. 27, S. 169, 1895. — [5] OVERBECK & DE MEYER, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 4, Nr. 5 u. 11, 1888. — [6] GRUBER, Gesundh.-Ing., 1888, Nr. 9. — [7] SOYKA, Prager med. Woch., 1888, Nr. 15/16. — [8] PROSKAUER & CONRADI, Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 134, 1902. — [9] RUBNER, Hyg. Rundsch., 1899. — [10a] WOLFFHÜGEL, Tagebl. d. 59. Versamml. dtsch. Naturf. u. Aerzte, 1886, S. 433; Gesundh.-Ing., 1887, Nr. 1. — [10b] Ders., Hyg. Rundsch., 1897, S. 1212. — [11] STICKER, Centralbl. f. Gynäkol., 1899, Nr. 49. [12] DUNCKER, »Ueb. d. Eindringen des Wasserdampfs in d. Desinf.-Objekte«, 3. Aufl., Leipzig 1892, ref. Baumg. Jahresber., 1892, S. 643. — [13] SANDER & CLARENBACH, Gesundh.-Ing., 1893, Nr. 20. — [14] DRÄER, Hyg. Rundsch., 1894, Nr. 5. — [15] DREYER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 22, S. 314, 1896. — [16] TEUSCHER, ebd., Bd. 9, S. 492, 1891. — [17] AMUNDSEN & UVSTEDT, ref. Baumg. Jahresber., 1896, S. 809. — [18] A. GÄRTNER, »Die Verhütung d. Uebertragung u. Verbreitung ansteckender Krankh.« in PENZOLDT & STINTZINGS Handbuch d. Therapie inn. Krankh., Bd. 1, Jena 1902 (G. Fischer). — [19] HAASIS, Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 38. — [20] BORNTRÄGER, ebd., Nr. 40. — [21] FÖRSTER, Hyg. Rundsch., 1900, Nr. 11. — [22] KEIDEL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, S. 466, 1898. — [23] E. PFUHL, »Desinfektionsanstalten u. Desinfektionsapparate«, in BEHRING, »Die Bekämpfung der Infektionskrankh.«, Hyg. Teil. Leipzig (G. Thieme) 1894. — [24] NOCHT, »Ueb. Schiffsdesinf.«, ebd.

II. Wohnungsdesinfektion.

Das Ziel der Wohnungsdesinfektion ist die Unschädlichmachung der in der unmittelbaren Umgebung des Infektionskranken (Wohnung, Kleidung, Gebrauchsgegenstände) seitens des letzteren verstreuten Infektionserreger. Zwar wird man sich unter allen Umständen bemühen, schon während der Krankheitsdauer die Verstreuung infektiösen Materials möglichst zu verhüten, vielmehr das letztere wenn möglich schon am Orte und im Augenblick seiner Entstehung unschädlich zu machen (vergl. über die Maßnahmen im Krankenzimmer oben S. 29f.); doch kann die Isolierung des Patienten erst dann aufgehoben und seine Wohnung wieder zum freien Verkehr zugelassen werden, wenn eine gründliche »Schlussdesinfektion« stattgefunden hat.

Bei Infektionskrankheiten mit überaus chronischem Verlauf (Tuberkulose, Lepra, Trachom) tritt naturgemäß die Bedeutung einer solchen Schlussdes-

infektion relativ zurück gegenüber den Maßnahmen während des Krankheitsverlaufs; immerhin ist sie auch hier stets zu vollziehen, sobald durch Erledigung des Falles (sei es durch Tod, Transport ins Hospital, Wohnungswechsel oder Genesung) die Produktion infektiösen Materials in den betr. Räumlichkeiten aufhört. Desto größer ist die Bedeutung der Wohnungsdesinfektion bei akuten Infektionskrankheiten, wo während der Krankheitsdauer häufig eine ganz massenhafte Ausscheidung von Infektionserregern erfolgt war; die einzige prinzipielle Schwierigkeit, die sich hier erhebt, liegt darin, dass die klinische Genesung des Krankheitsfalles und das Aufhören seiner Infektiosität oft durchaus nicht zusammenfallen, vielmehr nach manchen Krankheiten die Erreger noch lange Zeit seitens des Rekonvaleszenten in virulentem Zustand ausgeschieden werden.

Die theoretische Forderung, dass solche latente Fälle bis zur Erreichung der durch bakteriologische Untersuchung festzustellenden Nichtinfektiosität gerade so wie wirkliche klinische Erkrankungsfälle isoliert werden müssen und ihre Ausscheidungen zu desinfizieren seien, ist zwar für exotische Seuchen (Cholera und Pest) in vollem Umfange allgemein durchführbar, schwierig dagegen für Diphtherie und Abdominaltyphus (vergl. daselbst oben S. 102). In solchen Fällen wird man die Schlussdesinfektion an demjenigen Zeitpunkte vornehmen, an dem die massenhafte Ausscheidung von Infektionserregern, wie sie während des klinischen Prozesses bestand, aufgehört hat, um dem (quantitativ in seiner Infektiosität ja viel beschränkteren) latenten Prozesse Platz zu machen.

Die Frage, was und wie im gegebenen Falle zu desinfizieren sei, hat eine rationelle Lösung erst in den letzten Jahren gefunden, nachdem man gelernt hatte, im einzelnen Falle individualisierend, je nach der Art der vorliegenden Infektionskrankheit, sowie auch mit Berücksichtigung der äußeren Verhältnisse, vorzugehen. Früher wurde vielfach in recht schematischer Weise »darauflos« desinfiziert, wodurch eine Menge unnützer Plackereien und Sachbeschädigungen verursacht wurde und damit natürlich das ganze Verfahren außerordentlich unpopulär, ja in den Augen einsichtiger Aerzte geradezu diskreditiert werden musste. Für die neuere Gestaltung des Wohnungsdesinfektionswesens sind insbesondere die Arbeiten Flügges und seiner Schüler bahnbrechend geworden, und zwar in zweifacher Hinsicht; einmal verdanken wir erst Flügge [1] die richtige Erkenntnis der Bedeutung der Luft als Infektionsträger, wonach für eine ganze Reihe von Infektionskrankheiten frühere übertriebene Vorstellungen über ubiquitäre Verbreitung des Ansteckungsstoffes im Krankenzimmer und dementsprechend ebenso übertriebene Desinfektionsmaßregeln wesentlich eingeschränkt werden konnten; andererseits erlaubt die von Flügge [2] geschaffene »Breslauer Methode« der Formalindesinfektion (vergl. oben S. 234ff.) — in vorteilhaftem Gegensatz zu den früheren komplizierten und nachgewiesenermaßen unsicheren Methoden (Flügge [2], Silberschmidt [25]) — eine einfache und zuverlässige, sozusagen automatisch sich vollziehende, Wohnungsdesinfektion, bei der man viel weniger als ehedem auf die (schwierig zu kontrollierende und leicht ermüdende) Sorgfalt der Desinfekteure angewiesen ist und bei der insbesondere das vom Publikum als überaus lästig empfundene Ausräumen der Wohnung und Transport der Gegenstände nach der Desinfektionsanstalt ganz vermieden oder doch auf ein viel geringeres Maß eingeschränkt wird; mit Recht sagt Flügge, dass damit in der Wohnungsdesinfektion ein gewaltiger Schritt vorwärts gethan worden ist! — Für manche In-

fektionskrankheiten kommt die Wohnungsdesinfektion überhaupt nicht in Betracht, sei es, weil der Infektionsstoff überhaupt nicht nach außen abgeschieden wird (Malaria, Tetanus*) oder weil derselbe in der Außenwelt spontan sehr rasch zu Grunde geht (Lues, Gonorrhoe); aus letzterem Grunde ist z. B. auch bei Influenza in den meisten Fällen die Wohnungsdesinfektion entbehrlich.

Die anderen Desinfektionskrankheiten lassen sich (im wesentlichen der von Flügge[2] gegebenen Einteilung folgend) betr. des für die Wohnungsdesinfektion zu wählenden Vorgehens in drei Gruppen unterbringen:

1. Infektionskrankheiten, bei denen (wegen der Uebertragung der Erreger durch die Luft) eine ubiquitäre Verbreitung des Ansteckungsstoffes im ganzen Krankenzimmer angenommen werden muss, dabei jedoch andererseits (mit Rücksicht auf die Art der ansteckenden Ausscheidungsprodukte) tieferes Eindringen in die Objekte als ausgeschlossen gelten kann. Hierher gehören Scharlach, Masern, Keuchhusten, Influenza, Diphtherie. Für die Krankheiten dieser Gruppe genügt Formalindesinfektion und ist von Dampfdesinfektion abzusehen.

2. Infektionskrankheiten, bei denen einerseits (teils wegen Luftinfektion, teils wegen Beteiligung von Ungezieter, Fliegen oder Ratten) ubiquitäre Verbreitung des Infektionsstoffes, andererseits aber (wegen Vorhandenseins reichlicher flüssiger Abgänge oder wegen Ungeziefer) auch gleichzeitig Infektion des Inneren poröser Objekte angenommen werden muss. Hierher gehören: Tuberkulose, Lepra, Cerebrospinalmeningitis, Pocken, Pest, Abdominaltyphus, septische Erkrankungen, Flecktyphus, Recurrens. Für diese Krankheiten ist selbstverständlich in erster Linie (wie bei der ersten Gruppe) die Formalindesinfektion unentbehrlich; außerdem aber sind Matratzen und Bettzeug (sowie andere voluminöse Objekte, die nicht mit desinfizierenden Lösungen durchnässt werden dürfen) im Dampfofen zu desinfizieren.

3. Infektionskrankheiten, bei denen (aus genannten Gründen) zwar Tiefeninfektion der Objekte vorhanden ist, wo aber eine ubiquitäre Ausstreuung des Ansteckungsstoffes durch die Luft als ausgeschlossen gelten kann, und wo demnach von Formalindesinfektion des Raumes vollständig abgesehen werden darf und nur die der Berührung mit dem Kranken ausgesetzt gewesenen Gegenstände (Bettzeug, Wäsche, Ess- und Trinkgeschirr, Abort) mittelst chemischer desinfizierender Lösungen behandelt zu werden brauchen. Dies gilt für Cholera und Ruhr. — Selbstverständlich müssen solche chemische Desinfektionsmittel auch bei den Krankheiten der ersten und zweiten Gruppe als notwendige Ergänzung der Formalindesinfektion für alle die Objekte herangezogen werden, denen gegenüber das Formaldehydgas (wegen seiner mangelnden Eindringungsfähigkeit) machtlos ist (z. B. angetrocknete dicke Sputumkrusten, verschmutzte Fußbodenritzen, warme Wandteile, Ofenrohre u. s. w.); diese Notwendigkeit ist auch stets von Flügge selbst betont worden. Für die Praxis kommen als Desin-

*) Bei unkomplizierter Beulenpest wird zwar auch seitens des Erkrankten kein infektiöses Material ausgeschieden; doch ist hier die Wohnungsdesinfektion wegen des Vorhandenseins der seitens der Ratten ausgestreuten Infektionserreger geboten.

fektionslösungen fast ausschließlich Sublimat- und Kresolseifenlösung in Betracht, außerdem Kalkmilch und Chlorkalk für Latrinendesinfektion.

Natürlich wird man sich nicht sklavisch an diese Einteilung binden, sondern im gegebenen Falle mit offenem Blick für die äußeren Verhältnisse handeln. So wird man selbstverständlich etwa in einem Scharlachfalle gegenüber vorhandenen mit Dejekten durchtränkten Matratzen sich nicht mit der Formalindesinfektion begnügen, sondern dieselben dem Dampfofen überantworten; umgekehrt ist bei Abdominaltyphus und auch bei Diphtherie die Formalindesinfektion oft überflüssig, nämlich dann, wenn nach Maßgabe der ganzen Sachlage (geräumiges Krankenzimmer, stattgehabte sorgfältige Ueberwachung des Patienten und sofortige Desinfektion seiner Abgänge, Fehlen stärkeren Hustens bei Diphtherie) angenommen werden darf, dass in dem betreffenden Falle keine unkontrollierbare Ausstreuung infektiösen Materials stattgefunden hat, sondern der Ansteckungsstoff nur an der unmittelbaren Umgebung des Krankenbettes haftet.

Da, wo eine Formaldehyddesinfektion nicht ausführbar ist — sei es mangels der erforderlichen Apparate, sei es wegen der Unmöglichkeit einer ausreichenden Abdichtung der Wohnung (letzteres besonders bei der leichten Bauart in den Tropen) — muss man auf die frühere Methode der Wohnungsdesinfektion zurückgreifen. Dieselbe besteht darin, dass alle als infiziert anzusehenden Betten und Kleidungsstücke dem Dampfofen überwiesen werden, während Wäsche, Pelz- und Ledersachen, Fußboden und Holzteile mit Sublimatlösung desinfiziert, polierte Möbel mit trockenem Tuch scharf abgerieben werden. Die zur Desinfektion des Fußbodens verwendete Sublimatlösung muss, wenn man sicher gehen will, eine Konzentration von 5 $^0/_{00}$ haben (Ottolenghi[3]); die von einigen Seiten geäußerte Befürchtung der Möglichkeit einer Sublimatvergiftung durch Inhalation seitens der Bewohner der solchergestalt desinfizierten Räumlichkeiten besteht nicht zu Recht, da Bertarelli[4] selbst nach viertelstündiger energischer Anwendung eines Sprays von 5 prozentiger (!) Sublimatlösung schon eine Stunde nachher in der Luft des betr. Raumes keine Spur Sublimat mehr nachzuweisen vermochte. Wertlose Gegenstände sowie Nahrungsreste werden verbrannt; dagegen darf das nicht mit etwa vorgefundenen Arzneien geschehen, da unter denselben explosive Körper (Aether, chlorsaures Kali) sein können; Arzneien sind in den Abort zu schütten. Die Desinfektion der Wände erfolgte nach dem alten System der Wohnungsdesinfektion meist durch Abreiben mit Brot (welch letzteres nach Gebrauch zu verbrennen) (Esmarch[5]). Ferner wurden zu diesem Zwecke schon von Guttmann & Merke[6] Sprayapparate vorgeschlagen (mit Anwendung 1 promill. Sublimatlösung); doch müssen diese Apparate, um wirksam zu sein, einen sehr feinen und gleichmäßigen Spray liefern, so dass das Desinficiens in Form feinster Tröpfchen in alle Unebenheiten und Ritzen einzudringen vermag (Tonzig[7]); immerhin wird in neuester Zeit mehrfach über recht günstige Erfolge mit solchen (leicht zu bedienenden) Sprayapparaten berichtet (P. Reith[8], Kister & Matthes[9], Abba & Rondelli[91]), und auch Verfasser sah dieselben in Alexandrien sich ausgezeichnet bewähren. — Mit Oelfarbe gestrichene Wände lassen sich leicht und ohne Beschädigung mit desinfizierenden Lösungen abwaschen; für mit Kalk getünchte Wände ist die beste Desinfektion ein neuer Anstrich mit frischer Kalkmilch (der auch Farbe beigemengt werden kann).

In den letzten Jahren ist es der Technik gelungen, Anstrichfarben von hohem desinfektorischem Wert (DEYCKE[10], HEIMES[11], RAPP[12], BOSCO[13], JACOBITZ[14], BROCHNIOWSKY[15]) selbst gegenüber Tuberkelbazillen in Sputum (RABINOWITSCH[16]) herzustellen; besonders wirksam erwiesen sich gewisse mit Porzellan-Email-Farben hergestellte Anstriche, auf denen Cholera-, Typhus-, Diphtheriebazillen und Eiterkokken schon binnen 4—12 Stunden, tuberkulöses Sputum binnen 4 Tagen seine Infektionsfähigkeit einbüßte. Die Wirkung beruht darauf, dass der als Bindemittel der genannten Farbanstriche verwendete Leinölfirnis an der Luft durch langsame Oxydation flüchtige Säuren und Aldehyde von hoher Desinfektionskraft (darunter Akroleïn, Formaldehyd und Ameisensäure) entwickelt (JACOBITZ[14]); daneben mögen auch die physikalischen Eigenschaften der betr. Farbe eine Rolle spielen (DEYCKE[10], BOSCO[13]). Praktisch besonders wichtig ist, dass die desinfizierende Wirksamkeit dieser Anstrichfarben noch nach Wochen und Monaten ungeschwächt fortbesteht (JACOBITZ, RABINOWITSCH) und dass dieselben die Einwirkung der gebräuchlichen Desinfektionsmittel (Sublimat, Karbol, Formalin) anstandslos vertragen. Solche desinfizierende Wandanstriche eignen sich daher sehr für solche Räumlichkeiten, die einerseits häufigen Berührungen mit Infektionsstoffen ausgesetzt sind und in denen es andererseits auf möglichst prompte Unschädlichmachung derselben ankommt (z. B. Operations- und Krankensäle, Heilstätten u. s. w.).

Auch unter ganz primitiven Verhältnissen (z. B. in uncivilisierten Ländern) ist eine praktisch für die Zwecke der Seuchenbekämpfung ausreichende Wohnungsdesinfektion mit den einfachsten Mitteln möglich: Tünchung der Wohnräume mit Kalkmilch, Einlegen der infizierten Wäsche in Sublimatlösung, Verbrennen aller wertlosen Gegenstände (bezw. Ersatz von Strohmatten u. dgl.), mehrtägige Besonnung von Kleidern und Möbeln (vergl. insbesondere auch über »generalisierte Desinfektion« bei Pest in der »Speziellen Prophylaxe« S. 72).

Ueberhaupt kommt es gerade bei der Wohnungsdesinfektion nicht nur darauf an, was gethan wird, sondern vor allem, wie die Ausführung erfolgt. Für Erreichung einer zuverlässigen Desinfektion ist vor allem ein geschultes Personal nötig (vergl. oben S. 246); hat man einmal einen Stamm gut ausgebildeter Desinfektoren, so kann jeder einzelne unter ihnen eventuell bei plötzlicher Vergrößerung des Betriebes in Epidemiezeiten leicht eine Anzahl anderer Leute so weit anlernen, dass sie unter seiner Aufsicht richtig zu arbeiten vermögen. Außerdem unterstehen die Desinfektoren selbstverständlich der Aufsicht des beamteten Arztes. Die Desinfektoren müssen mit einer zweckentsprechenden Dienstinstruktion sowie mit einem Verzeichnis der für jede Desinfektion mitzuführenden Gegenstände versehen sein (vergl. z. B. bei FLÜGGE[2] S. 580 die für Breslau geltende Dienstordnung, sowie KIRSTEINS[17] »Leitfaden für Desinfektoren in Frage und Antwort«).

Diese Dienstinstruktion enthält in erster Linie natürlich die technischen Anweisungen über die Handhabung der verschiedenen Desinfektionsmittel und -methoden (vergl. Einzelheiten und Tabelle betr. Formaldehyddesinfektion oben S. 235); ferner müssen Bestimmungen vorgesehen sein, um eine Weiterverbreitung des Ansteckungsstoffes gelegentlich der Desinfektionsmaßnahmen auf dritte Personen und auf die Desinfektoren selbst zu verhüten und endlich allen Sachbeschädigungen und Reklamationen nach Möglichkeit vorzubeugen. Um eine Ausstreuung von Infektionsmaterial zu verhüten, ist streng darauf zu achten, dass der Transport infizierter Objekte nach der Desinfektionsanstalt stets unter gehöriger Verpackung (mit Sublimat getränkte Säcke),

sowie auf direktem Wege erfolgt, ohne dass die Desinfektionskolonne dabei zugleich andere Wohnungen berührt oder wohl gar im Wirtshaus einkehrt oder öffentliche Fuhrwerke benutzt! Der Ordnung wegen ist von allen nach der Desinfektionsanstalt zu transportierenden Sachen während des Verpackens im Beisein des Besitzers ein doppeltes Verzeichnis anzufertigen, von dem ein Exemplar dem Inhaber der Wohnung, das andere der Desinfektionsanstalt zu übergeben ist. Zum Schutz der Desinfektoren gegen Infektion dienen folgende Maßnahmen: Die Leute haben während der Arbeit über ihrer Kleidung einen leinenen Arbeitsanzug (auch Mütze und Leinwandstiefel) sowie einen vor den Mund festgebundenen Schwamm zu tragen; Anzug und Schwamm sind vor Betreten des infizierten Raumes an- und erst nach völlig beendeter Arbeit in demselben abzulegen; die Desinfektion des Arbeitsanzugs erfolgt entweder (bei Formaldehyddesinfektion) in dem zu behandelnden Raum selbst, — oder derselbe wird mit den für den Dampfofen bestimmten Sachen zusammengepackt. Staubentwicklung während der Arbeit ist thunlichst zu vermeiden. Handelt es sich um einen außerordentlich infektiösen Krankheitsfall (Lungenpest, Flecktyphus, Pocken), so kann vor Betreten des Raumes bereits vermittelst Einleiten von Formaldehyddampf von außen durch das Schlüsselloch der größte Teil der vorhandenen Infektionserreger unschädlich gemacht und erst dann die nötigen Manipulation in dem Raum betr. einer vollständigen Desinfektion lege artis unternommen werden. Selbstverständlich darf der Desinfektor während seiner Arbeit nicht essen und trinken; nach beendeter Arbeit hat er Gesicht und Hände, sowie Haupt- und Barthaar gründlich mit Sublimat zu waschen.

Die Wohnungsdesinfektion sollte für alle gemeingefährlichen Infektionskrankheiten (incl. gewisse Fälle von Tuberkulose; vergl. daselbst S. 81) obligatorisch und gebührenfrei sein. Der jetzige Zustand, wonach für jede Desinfektion ziemlich erhebliche Gebühren zu zahlen sind und die Befreiung von der Zahlung derselben im Unvermögensfalle allzusehr den Charakter einer Armenunterstützung trägt, ist der Sache schädlich und führt vielfach zu dem Bestreben, die Fälle von ansteckenden Krankheiten zu verheimlichen um die Desinfektion zu umgehen; dadurch wird aber gerade das Gegenteil von dem erreicht, was man erstrebte.

In der Ausführung begegnet die Wohnungsdesinfektion auch jetzt noch gewissen Schwierigkeiten, insbesondere in der Wohnung der Armen und auf dem Lande; um nur einen Punkt hervorzuheben, so ist es oft eine schwierige Frage, wo sich in denjenigen (leider nur allzu häufigen) Fällen, in denen die ganze Wohnung nur aus einem einzigen Zimmer besteht, die Familie während der (oft mehrere Stunden beanspruchenden) Desinfektion ihres einzigen Wohnraumes aufhalten soll. Das beste (und bei exotischen Seuchen unbedingt anzuwendende) Verfahren ist selbstverständlich, die Familie während der Desinfektion zu evakuieren und provisorisch in einem Observationskamp, Krankenhaus oder (wie das nach PFUHL[18] in Berlin üblich) im Asyl für Obdachlose unterzubringen; dieses Verfahren ist auch das einzige, welches gleichzeitig eine Desinfektion der (gewiss oft infizierten) Kleider ermöglicht, welche die Leute auf dem Leibe tragen, sowie endlich eine Körperdesinfektion durch Bad.

Trotz der Schwierigkeiten, welche einer vollkommenen Ausführung der Wohnungsdesinfektion noch vielfach entgegenstehen, darf man sich nicht entmutigen lassen; die günstigen Erfolge derselben in der Praxis

beweisen am besten, dass die Wohnungsdesinfektion neben der Isolierung während der Krankheit unsere wichtigsten Waffen im Kampfe gegen die Seuchen darstellen.

Anhang.

Unter den Gebrauchsgegenständen (vergl. auch das nächste Kapitel) machen die Bücher am meisten Schwierigkeiten; LION[19] empfiehlt Formalindesinfektion, doch hatte v. SCHAB[20] hierbei teilweise ungenügende Resultate. Das sicherste Verfahren für Bücher und Akten ist nach PETRUSCHKY[21] und KRAUSZ[22] Desinfektion im Dampf, wobei nur Ledereinbände und geklebte Flächen erheblich leiden; Tintenschrift verblasst nicht.

Die Desinfektion öffentlicher Fuhrwerke (Droschken, Krankenwagen, Eisenbahn- und Tramwagen), die dem Transport von Infektionskranken gedient haben, erfolgt unter sinngemäßer Anwendung der für die Wohnungsdesinfektion angegebenen Regeln; Boden und Trittbretter, sowie Lederpolster werden mit Sublimat (oder Kresolseifenlösung) gewaschen, Vorhänge, Teppiche, Polster im Dampfofen desinfiziert; vergl. auch in der »Allgemeine Prophylaxe«. Vortreffliche Resultate hat neuerdings REICHENBACH[26] auch mit der Formalindesinfektion von Eisenbahnen erzielt; Schwierigkeiten ergaben sich nur bei Vorhandensein von Polstern, wegen mangelnder Tiefenwirkung.

Die Schiffsdesinfektion bietet hingegen gewisse ganz eigenartige Verhältnisse, die hier nur angedeutet werden können; betr. aller Einzelheiten sei auf die umfassende und autoritative Darstellung NOCHTS[23] verwiesen. In manchen Fällen wird es sich ja nur um Desinfektion einzelner Wohn- und Schlafräume handeln, die dann nach den allgemeinen Regeln ohne Schwierigkeiten vollzogen werden; auch die Formalindesinfektion ist hierzu schon in größtem Maßstabe mit praktisch gutem Erfolge angewandt worden (MONTIZAMBERT[27]); — Schwierigkeiten eigener Art bietet dagegen die insbesondere zur Abwehr der Cholera in Betracht kommende Desinfektion des Bilschwassers (d. h. des im untersten Schiffsraum angesammelten Schmutzwassers, das teils aus den Abwässern des Schiffes selbst stammt, teils von außen (verseuchtes Hafenwasser) aufgenommen wird und in beiden Beziehungen natürlich infektionsverdächtig ist; letzteres gilt auch von dem in verseuchten Häfen eingenommenen Wasserballast). Eine rationelle Desinfektion des Bilsch- und Ballastwassers erfordert vor allem genaue Kenntnis der (oft sehr komplizierten und auf Schiffen verschiedener Bauart ganz verschieden gestalteten) untersten Räume des Schiffes und ihrer Zugänglichkeit (vergl. bei NOCHT S. 476 ff.); im gegebenen Falle verständigt man sich über das einzuschlagende Verfahren vorher mit dem Schiffsingenieur. Zur Desinfektion des Bilschwassers verwendet man entweder Sublimat, oder nach NOCHT besser Kalkmilch; hierbei muss ein Kalkgehalt von 0,5% des zu desinfizierenden Wassers erreicht werden, was sich durch starke alkalische Reaktion (auf rotes Lackmuspapier) kundgiebt. — Bei der Desinfektion pestinfizierter oder auch nur pestverdächtiger Schiffe ist eine möglichst vollständige Vertilgung der Schiffsratten die Hauptsache; vergl. in der »Allg. Prophylaxe« S. 20; neuerdings scheint das von NOCHT & GIEMSA[24] ausgearbeitete und mit bestem Erfolg geprüfte Verfahren der Einleitung von Generatorgas in die unteren Räumen des Schiffes die gesuchte praktische Lösung der Frage darzustellen.

Litteratur.

[1] C. FLÜGGE, Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, S. 179, 1897; Bd. 30, S. 107, 1899; Bd. 38, S. 1, 1901. — [2] Ders., ebd., Bd. 29, S. 276, 1898; Klin. Jahrb., 1900, Bd. 7; »Die

Wohnungsdesinfektion durch Formaldehyd«, Jena 1900; »Grundriss d. Hyg.«, 5. Aufl., Leipzig (Veit) 1902, S. 568ff. — [3] Ottolenghi, Ztschr. f. Hyg., Bd. 35, 1901. — [4] Bertarelli, ebd., Bd. 42, Nr. 3, 1903. — [5] v. Esmarch, ebd., Bd. 2, S. 491, 1887. — [6] Guttmann & Merke, Virch. Arch., Bd. 107, S. 459, 1887. — [7] Tonzig, Hyg. Rundsch., 1902, Nr. 16. — [8] P. Reille, Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale, 3. sér., t. 45, 1901. — [9] Kister & Matthes, Gesundh.-Ing., 1903, Nr. 7. — [9a] Abba & Rondelli, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 33, Nr. 10, 1903. — [10] Deycke, ebd., Bd. 23, Nr. 24, 1897. — [11] Heimes, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 11. — [12] Rapp, Apotheker-Ztg., 1901, Nr. 86. — [13] Bosco, cit. nach: [14] Jacobitz, Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 70, 1901. — [15] Brochniowsky, Diss. Petersburg 1901, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, S. 136. — [16] Rabinowitsch, Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 529, 1902. — [17] F. Kirstein, »Leitfaden für Desinfektoren in Frage und Antwort«, Berlin (Springer) 1901. — [18] Pfuhl, »Desinfektionsanstalten und Desinfektionsapparate« in Behring, »Die Bekämpfung der Infektionskrankh.«, Hyg. Teil, Leipzig (G. Thieme) 1894. — [19] Lion, Diss. Würzburg, ref. Hyg. Rundsch., 1897, Nr. 6. — [20] v. Schab, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, Nr. 4, 1897. — [21] Petruschky, Gesundheit, Bd. 24, Nr. 2, 1899. — [22] Krausz, Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 241, 1901. — [23] Nocht, »Ueb. Schiffsdesinf. in Behrings Handbuch cit. Nr. [18] 1894. — [24] Nocht & Giemsa, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1903. — [25] Silberschmidt, Correspbl. f. Schweizer Aerzte, 1898, Nr. 7. — [26] Reichenbach, Ztschr. f. Hyg., Bd. 39, S. 428, 1902. — [27] Montizambert, ref. Hyg. Rundsch., 1900, Nr. 21.

III. Desinfektion menschlicher und tierischer Exkrete und Abfallstoffe.

Ueber die Desinfektion krankhafter Se- und Exkrete, sowie der damit verunreinigten Gegenstände ist bereits an verschiedenen Stellen der Abschnitte »Allgemeine und Spezielle Prophylaxe« eingehend verhandelt werden; vergl. betr. infektiöser Abscheidungen seitens der Haut (Schuppen u. s. w.) die Maßnahmen bei Pocken, Scharlach, Masern, sowie über Desinfektion des Badewassers oben S. 47; betr. Desinfektion des Sputums vergl. insbesondere den Abschnitt »Tuberkulose«, über Behandlung des mit den verschiedensten infektiösen Mundflüssigkeiten in Berührung kommenden Ess- und Trinkgeschirrs oben S. 59.

Die Frage der (gewisse technische Schwierigkeiten bietenden) Wäschedesinfektion ist oben im Kapitel »Dampfdesinfektion« abgehandelt. Betr. der Desinfektion der Exkremente (Faeces und Harn) sowie der damit beschmutzten Stechbecken, Abtrittsbretter u. s. w. vergl. die Abschnitte »Cholera« und »Typhus« in der »Speziellen Prophylaxe«. Hier sei nur noch einiges über Fäkaliendesinfektion im Großen nachgetragen. Für Spitäler mit zahlreichen infektiösen Kranken bewährt sich am besten das Auskochen aller infizierten Gefäße samt Inhalt in einem gemeinsamen Apparat (von Rietschel & Henneberg zu beziehen), und zwar in einer Kaliumpermanganatlösung, wodurch Entwicklung üblen Geruchs vollständig vermieden wird (Merke[1]). Für die Latrinendesinfektion bewährt sich am besten Kalkmilch (Pfuhl[2]), mit der die Fäkalien am besten zu gleichen Teilen gründlich zu mischen sind; jedenfalls muss die Reaktion des Desinfektionsgemisches bei Prüfung mit Lackmuspapier sich als stark alkalisch erweisen. Durch Zusatz von Aetzkalk (im Verhältnis von 8%) lässt sich auch in den sonst hygienisch durchaus unzureichenden Erdstreuklosetts (vergl. über deren Gefahren im Kapitel »Typhus«) rasche Vernichtung pathogener Keime bewirken, vorausgesetzt, dass für gründliche Durchmischung gesorgt wird (etwa $^3/_4$ kg Kalkerdegemisch per Defäkation zu rechnen) (Sinnhuber[3]). Bei der Desinfektion mit Chlorkalk genügt ein Zusatz von 1%, also per Kubikmeter Latrineninhalt 10 kg Chlorkalkpulver; gründlich durchzumischen! — Ueber die sehr praktische Grubendesinfektion mit Saprol vergl. oben S. 225. Bei der Desinfektion von Tonnen und Kübeln ist auch die häufig beschmutzte Außen-

seite zu berücksichtigen; KORNSTÄDT[4] empfiehlt gründliches Ausspritzen und Bespülen der Wände mit einem Dampfstrahl, mindestens eine Minute lang. — Zahlreiche Versuche sind gemacht worden, um ein einfaches und sicheres Verfahren der Fäkaliendesinfektion zu finden, das gleichzeitig die landwirtschaftliche Verwendung derselben (zu Dungzwecken) nicht behindert; zu diesem Zweck bewährt sich am besten die Desinfektion mit Torfmull, dessen baktericide Eigenschaften (zuerst von SCHROEDER[5] entdeckt) durch Zusatz von Superphosphat, noch mehr aber von Säuren, insbesondere Schwefel- und Phosphorsäure (bis 10%) erheblich verstärkt werden können, wodurch zugleich der Dungwert erhöht wird (KLIPSTEIN[6], C. FRÄNKEL & KLIPSTEIN[7], STUTZER & BURRI[8], A. GÄRTNER[9], LÖFFLER & ABEL[10], J. H. VOGEL[11]); günstig ist auch die starke Absorptionsfähigkeit des Torfmulls, der bis zum 10fachen seines Eigengewichts Fäkalien aufzusaugen vermag (KLIPSTEIN[6]). Typhusbazillen sind (entsprechend ihrer größeren Resistenz gegen Säure) erheblich schwieriger abzutöten als Cholerabazillen; während letztere z. B. in 2% Schwefelsäure-Torfmull binnen wenigen Stunden abgetötet waren, vermochten sich Typhusbazillen in diesem Gemisch oft bis zu 12 Tagen lebensfähig zu erhalten (LÖFFLER & ABEL[10]), und selbst in einem 10proz. Säuregemisch bis zu 12 Stunden (KLIPSTEIN[6]). Aus dem gleichen Grunde sind alte (alkalisch reagierende) Fäkalien schwieriger zu desinfizieren als frische. Unter allen Umständen ist für eine innige Durchmischung der Fäkalien mit dem sauren Torfmull zu sorgen, wie das wohl nur durch maschinelle Hilfsmittel (Rührwerke) sicher erreichbar ist (A. GÄRTNER[9]); die bloße Zwischenstreu von Torfmull ohne innige Durchmischung ist zur Erreichung des Desinfektionsdefektes durchaus unzureichend.

Tabellarische Zusammenstellungen des Desinfektionswertes und Preises der verschiedenen zur Fäkaliendesinfektion vorgeschlagenen Mittel vergl. bei VINCENT[12] und HILL & ABRAM[13]. — Betr. der Desinfektion von Abwässern vergl. oben S. 55.

Die Unschädlichmachung infektiöser tierischer Kadaver erfolgt am einfachsten an Ort und Stelle (jedoch in einiger Entfernung von Wohnungen, Ställen, Weiden, öffentlichen Wegen u. s. w.) durch tiefes Vergraben (in etwa 3 m Tiefe), wobei der Kadaver in Aetzkalk eingebettet und nach Zuschütten des Lochs die ganze Umgebung gehörig mit frisch bereiteter Kalkmilch durchtränkt wird. Wo das Vergraben an Ort und Stelle unthunlich ist, muss bei dem Transport darauf geachtet werden, dass keine Verstreuung infektiösen Materials stattfindet (Blut, Fäkalien u. s. w.); zu diesem Zweck muss der Kadaver vorher von den etwa oberflächlich anhaftenden Keimen durch Abspülen mit Sublimat oder besser durch Absengen (nach vorgängigem Uebergießen mit Petroleum) befreit werden und ist darauf, in ein mit Sublimat getränktes Segeltuch eingehüllt, vermittelst sicher schließenden (mit Blech ausgeschlagenen) Wagens nach der Abdeckerei zu transportieren. Leider entspricht die an vielen Orten übliche Art und Weise des Transports oft keineswegs diesen Bedingungen. In der Abdeckerei erfolgt die Vernichtnng infektiöser Tierkadaver am besten in Verbrennungsöfen (KORI[14], KEIDEL[15]) oder durch das von AIMÉ GIRARD angegebene Verfahren der Auflösung in roher Schwefelsäure von 66° Bé. (HUON[16]). Betr. der Desinfektion von Fellen, Haaren und Borsten vergl. das von SOBERNHEIM bearbeitete Kapitel »Milzbrand« in Bd. II dieses Handbuchs, S. 71 f. — Bei manchen Seuchen der Schlachttiere darf zwar das Fleisch nicht in rohem, wohl aber in gekochtem Zustand zum Konsum zugelassen werden; solches »bedingt gesundheitsschädliche Fleisch« ist auf dem Schlachthof selbst in besonderen Kochapparaten zu sterilisieren (ABEL[17]).

Zur Stalldesinfektion sind nur solche Desinfizientien brauchbar, deren Wirksamkeit durch Anwesenheit reichlicher Mengen organischen Materials (Mist) nicht beeinträchtigt wird; am besten bewähren sich frisch bereitete Kalkmilch oder Karbolschwefelsäuregemisch, mit denen der Mist und der Stallboden möglichst intensiv und unter Anwendung möglichst reichlicher Mengen zu imprägnieren ist; am besten wird der Mist nachträglich unter Begießen mit Petroleum verbrannt, oder wo dies nicht angängig, tief vergraben. — Holzteile in den Ställen, sowie Viehwagen die zum Transport von infizierten Tieren gedient haben, werden durch Ausscheuern mit Kalkmilch oder heißer Karbolseifenlösung desinfiziert. — Die Einlage von saurer Torfstreu (die bei einem Schwefelsäuregehalt von 2%) nach Stutzer, Burri & Herfeldt[18] allerdings vegetative Formen von Tierseuchenerregern abtötet, ohne die Tiere selbst zu schädigen) genügt für sich allein zu einer ausreichenden Stalldesinfektion keineswegs (W. Eber[19], Künnemann[20], Rabe[21]), offenbar weil die Durchmischung mit den infektiösen Ausscheidungen ganz ungenügend ist.

Litteratur.

[1] Merke, Berl. klin. Woch., 1892, Nr. 38. — [2] Pfuhl. Ztschr. f. Hyg., Bd. 7, S. 363, 1890. — [3] Sinnhuber, Diss. Königsberg 1896. — [4] Kornstädt, Ztschr. f. Hyg., Bd. 15, S. 72, 1893. — [5] Schröder, Diss. Marburg 1891. — [6] Klipstein, Hyg. Rundsch., 1893, Nr. 24. — [7] C. Fränkel & Klipstein, Ztschr. f. Hyg., Bd. 15, S. 333, 1893. — [8] Stutzer & Burri, ebd., Bd. 14, S. 453, 1893. — [9] A. Gärtner, ebd., Bd. 18, S. 263, 1894. — [10] Löffler & Abel, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, S. 30, 1894. — [11] J. H. Vogel, »Die keimtötende Wirkung des Torfmülls«. 4 Gutachten von Stutzer, Gärtner, C. Fränkel, Löffler; ref. Baumg. Jahresber., 1894, S. 541. — [12] Vincent, Ann. Past., 1895, Nr. 1. — [13] Hill & Abram, Brit. med. Journ., 1898, vol. 1, p. 1012. — [14] Kori, Gesundh.-Ing., 1893. — [15] Keidel, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 1898. — [17] Huon, ref. Baumg. Jahresber., 1898, S. 394. — [17] Abel, Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, S. 374, 1899. — [18] Stutzer, Burri & Herfeldt, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 1, S. 841, 1895. — [19] W. Eber, [20] Künnemann, [21] Rabe, ref. Baumg. Jahresber., 1897, S. 1004f.

IV. Chirurgische Desinfektionspraxis und Händedesinfektion.

Als Grundsatz der chirurgischen Desinfektionspraxis muss gelten, dass alles was mit der Wunde in Berührung kommt (Instrumente, Verbandstoffe, Nahtmaterial) incl. der Hände des Operateurs und der Assistenten, sowie das Operationsfeld selbst, keimfrei sein und während der ganzen Dauer der Operation bezw. der Wundbehandlung keimfrei bleiben soll. Diese Forderung lässt sich schon jetzt für alle leblosen Gegenstände, die mit der Wunde in Berührung kommen, in vollstem Umfange erfüllen, während, wie wir sehen werden, eine absolute Sterilität des Operationsfeldes und der menschlichen Hand vorläufig nicht mit Sicherheit zu erreichen ist.

Die Sterilisierung der Metallinstrumente (Injektionsspritzen u. s. w.) erfolgt am sichersten durch Auskochen (5 Minuten lang) in 1proz. Sodalösung (Schimmelbusch[1]); selbst Milzbrandsporen werden durch dieses Verfahren binnen 2 Minuten sicher abgetötet; die Schärfe der Messer leidet hierbei nicht, vorausgesetzt, dass (durch Einsetzen in ein geeignetes Gestell) das Anschlagen derselben in der siedenden Flüssigkeit verhindert wird (Ihle[2]). Die Instrumente müssen behufs Sterilisation durch Auskochen ganz aus Metall gefertigt und event. leicht auseinanderzunehmen sein, damit die desinfizierende Wirkung nicht gehemmt werde. Die Sterilisation mittelst trockener Hitze gelingt zwar mit Hilfe besonderer Apparate, die eine gleichmäßige Temperatur in ihrem Innern verbürgen, gleichfalls vortrefflich, erfordert aber stets

sehr viel längere Zeit (wenigstens 2 Stunden). In den letzten Jahren wurden kleinere Instrumente (Spritzennadeln, Impfmesserchen u. s. w.) aus Iridiumplatin angefertigt, das so hart wie Stahl ist und das Ausglühen ohne Schaden verträgt. Von chemischen Desinfizientien eignen sich Quecksilberoxycyanid (vergl. oben S. 207) und insbesondere Seifenspiritus (POLAK[3]), der an Instrumenten angetrocknete Staphylokokken binnen 15 Minuten abtötet; die Entfernung der schlüpfrigen Seifenlösung gelingt leicht mittelst 50% Alkohol oder 3% Borsäure.

Große Schwierigkeiten macht die Sterilisation der Bürsten, weshalb SCHLEICH[4] von ihrem Gebrauch ganz abraten zu müssen glaubt; auch SCHENK & ZAUFAL[5] finden das von WINTERNITZ[6] als zuverlässig angegebene Verfahren (10 Minuten Kochen in 1% Soda und Aufbewahrung in 1‰ Sublimat) nicht ganz sicher und empfehlen vielmehr Desinfektion im gespannten Dampf; auch ist es zweckmäßig, die für die mechanische Reinigung der Hände verwendeten Bürsten von denen zur chemischen Desinfektion dienenden völlig getrennt zu halten.

Gewisse Schwierigkeiten bestehen auch für die Desinfektion elastischer Katheter, einmal weil das enge Lumen derselben nicht leicht zugänglich ist, (1‰ Sublimat selbst nach 30stündiger Einwirkung von DÉLAGINIÈRE[11] als unsicher befunden), zweitens weil durch die meisten energischen Desinfizientien das Material leidet. Auf die Notwendigkeit strengster Asepsis beim Katheterismus (auch sorgfältige Desinfektion der Urethralmündung) hat besonders KUTNER[7] hingewiesen und hat (ebenso wie EHRMANN[8]) einen kleinen praktischen Apparat angegeben, in dem der Katheter sowohl von außen wie von innen von strömendem Dampf umspült wird; Apparate zur Desinfektion in Formalindampf vergl. bei KATZENSTEIN[9] und LOEB[10].

Unter den als Nahtmaterial angewendeten Stoffen sind Metallligaturen und Seidenfäden selbstverständlich leicht und sicher durch Auskochen zu sterilisieren; neuerdings empfiehlt BRAUN[12] die Seidenfäden mit Celloïdin zu imprägnieren, um die poröse Beschaffenheit und rauhe Oberfläche des Fadens, die sonst leicht zur Ansiedlung von Hautbakterien und Fadeneiterungen (KRÖNIG[13b]) Veranlassung geben, zu beseitigen. — Ganz besonders strenge Anforderungen sind an die Sterilisierung des Catguts zu stellen, da dasselbe schon wegen seiner Herkunft (aus Därmen fabriziert) überaus infektionsverdächtig ist, fast regelmäßig sehr widerstandsfähige Sporen von Saprophyten enthält, ja sogar unter Umständen (bei Verwendung von Därmen milzbrandiger Tiere) mit Milzbrandsporen infiziert sein könnte, und in der That schon in einer ganzen Reihe von Fällen nachweislich Wundinfektionen verursacht hat; kritische Zusammenstellung bei BRUNNER[14a], die meisten Fälle beziehen sich auf Catgut, das mit dem (gegenwärtig als völlig unwirksam erkannten) Karbolöl desinfiziert worden war. Aber selbst durch notorisch steriles Catgut sahen POPPERT[15] und ORLANDI[16] Eiterung zustande kommen, indem dasselbe als totes organisches Material den Kokken der menschlichen Haut einen willkommenen Nährboden bietet. Dazu kommen die großen technischen Schwierigkeiten einer gründlichen Sterilisierung, weil das Material einerseits stark fettig imbibiert ist und daher von desinfizierenden Lösungen nur schwierig benetzt wird und andererseits durch viele sonst bewährte Desinfektionsverfahren geschädigt, insbesondere durch Kochen in Wasser (infolge Aufquellung) völlig unbrauchbar gemacht wird. Hiernach erscheint es begreiflich, wenn manche Autoren (SCHLEICH[4]) von der Verwendung des Catguts in der Chirurgie überhaupt nichts mehr wissen wollen. Jedoch haben die großen anderweitigen Vorzüge des Catguts (insbesondere seine Resorbierbarkeit) immer wieder dazu angespornt, praktisch brauchbare Sterilisationsverfahren für dasselbe zu

schaffen und in der That sind wir heutzutage im Besitz einiger vollständig sicherer Methoden; vergl. Zusammenfassung und Kritik der verschiedenen Verfahren bei SCHÄFFER[17]. Sehr wichtig ist eine vor der eigentlichen Desinfektion vorzunehmende gründliche Entfettung des Catguts, vermittelst Einlegen in Aether auf $1/2$—2 Tage (BRAATZ[18]), event. nach vorgängiger mechanischer Reinigung vermittelst Abbürsten mit Alkohol (BRAATZ[18]) oder Kaliseife (BRUNNER[14a]). Hernach kann die Sterilisation entweder auf chemischem Wege oder durch Erhitzen bewirkt werden. Unter den chemischen Verfahren seien genannt: die KÖRTEsche Methode der Sterilisation mit (frischem) Juniperusöl, nach JACOBI[19] nach 5—6tägiger Einwirkung zuverlässig; — die Behandlung mit BERGMANNscher Lösung (80 Alkohol, 20 Wasser, 1 g Sublimat), nach SCHÄFFER[17] binnen 2 Tagen sicher wirkend; — auch das HOFMEISTERsche[20] Verfahren: zuerst Formalinhärtung in 2—5proz. Lösung während 24—48 Stunden und nachher Auskochung in Wasser ist sehr wirksam (vergl. die einzelnen Angaben bei HALBAN & HLAWACZEK[21], VOLLMER[22], KOSSMANN[23], KRÖNIG[13b], SCHÄFFER[17]), doch soll die Festigkeit des so behandelten Materials nach einigen Angaben bedeutend herabgesetzt sein. — Für die Sterilisation durch Hitze sind die folgenden Verfahren angegeben: Einwirkung trockener Hitze von 140° durch 3—4 Stunden (BRAATZ[18], DARLING[24]), wobei nach letzterem Autor das Catgut zweckmäßig in paraffiniertes Papier eingewickelt wird; — 10—30 Minuten langes Kochen in gesättigter wässeriger Ammonsulfatlösung (ELSBERG[25]); — 3stündiges Kochen in Xylol im Autoklav (BRUNNER[14b]); — die sichersten Resultate scheint KRÖNIGS[13a] Methode des Auskochens in Cumol (Siedepunkt 168—178°) zu gewähren und wird solchergestalt sterilisiertes Catgut jetzt auch fabrikmäßig hergestellt (KRÖNIG[13c]). Ueber die Verwendbarkeit siedender Alkohole zur Catgutsterilisation bestehen widersprechende Angaben; nach RÉPIN[26] sicheres Resultat durch Einwirkung von Alkoholdämpfen bei 120° im Autoklaven; nach SAUL[27] sind zwar siedende reine Alkohole unbrauchbar, doch soll Sterilisation in einem Siedegemisch von 85 Alkohol, 10 Wasser, 5 Karbolsäure erfolgen; indessen ist dieses Verfahren nach HALBAN & HLAWACZEK[21] und SCHÄFFER[17] unzuverlässig; sicherer Effekt dagegen nach letzterem Autor durch viertelstündiges Kochen in 85% Alkohol mit 1% Sublimatzusatz. Zur Aufbewahrung des sterilisierten Catgut dient meist alkoholische Sublimatlösung; THOMALLA[28] empfiehlt Imprägnation mit einer Formalin-Gelatinelösung, weil das so aufbewahrte Catgut im Stichkanal der Nähte Formalin abspaltet und so noch eine desinfizierende Nachwirkung ausüben soll.

Verbandstoffe werden am besten im strömenden Dampf sterilisiert (SCHIMMELBUSCH[1], DAVIDSOHN[33], TURNER & KRUPIN[29], FESSLER[30]); sehr zweckmäßig sind die im Dampf sterilisierten DÜHRSSENschen[32] Verbände, die in verlöteten Blechbüchsen zum Verkauf gelangen und eine unbegrenzte Haltbarkeit besitzen.

Von der früher geübten Imprägnation der Verbandstoffe mit Antisepticis (Sublimat) (LISTER[32]) ist man völlig abgekommen, nachdem die von SCHLANGE[34], v. EISELSBERG[35], LAPLACE[36], BENZON[37], EHLERS[38] angestellten Prüfungen ergeben haben, dass einerseits die käuflichen mit Sublimat imprägnierten Verbandstoffe keineswegs immer steril waren und dass andererseits die antiseptische Wirksamkeit selbst stark imprägnierter (1—4proz.) Sublimatgaze ganz illusorisch ist, da schon ganz geringe Mengen von Wundsekret zur Bindung des Sublimats genügen. Zu günstigeren Resultaten kamen LÖFFLER[39] und PFUHL[40] bei der Prüfung der in der deutschen Armee eingeführten »Sublimatpäckchen«; dieselben erwiesen sich stets als steril (wohl wegen ihres höheren Sublimatgehalts, vielleicht auch wegen der gleichzeitigen Imprägnierung

mit Glycerin) und behielten noch nach über 2jährigem Lagern einen genügend hohen Sublimatgehalt.

Die Sterilisation der für subkutane Injektion (oder als Augenwasser) bestimmten medikamentösen Flüssigkeiten macht gewisse Schwierigkeiten, da viele der in Frage kommenden Lösungen (insbesondere von Alkaloïden, als Atropin, Kokaïn, Morphin u. s. w.) durch Siedehitze in unkontrollierbarer Weise verändert werden (MARINUCCI[41], FRANKE[42]); andererseits ist nachgewiesen, dass solche seit längerer Zeit in Gebrauch befindliche Lösungen öfters pathogene Bakterien (Pyocyaneus, Eiterkokken) enthalten und dass die letzteren in den gebräuchlichen Konzentrationen dieser Lösungen sich stunden- bis wochenlang am Leben erhalten können (FERRARI[43], SIDLER[44]). In solchen Fällen lässt sich die Sterilisation durch Sublimatzusatz im Verhältnis von 1 : 10000 bewirken, oder durch Verwendung von Chloroformwasser zur Lösung; oder man hält sich konzentrierte Stammlösungen in 50proz. Alkohol vorrätig, aus denen die zum Gebrauch am Kranken dienenden schwächeren Lösungen jedesmal frisch bereitet werden (SIDLER[44]). — Ueber die Gefahr der Tetanusinfektion durch Injektion käuflicher Gelatine vergl. oben S. 177 im Abschn. »Spezielle Prophylaxe der Wundinfektion«. — Chinesische Tusche (zu Tätowierungen von Hornhautflecken verwendet) kann pathogene Keime enthalten und muss daher sterilisiert werden (trocken bei 160° oder feucht 15 Minuten bei 98° (v. SICHERER[45]).

Während somit die Sterilisation aller äußeren Gegenstände, die für die chirurgische Praxis in Betracht kommt, in völlig einwandfreier Weise gelingt, stehen der Desinfektion am lebenden Körper ungleich größere Schwierigkeiten entgegen; einerseits weil sowohl der Intensität wie der Einwirkungsdauer unserer desinfizierenden Maßnahmen hier mit Rücksicht auf die Intakterhaltung des lebenden Gewebes ziemlich enge Grenzen gezogen sind, andererseits weil wir in Haut und Schleimhäuten auch in gesundem Zustande jederzeit mit der Anwesenheit von Bakterien (darunter sehr oft auch mit pathogenen Keimen in latentem Zustande) zu rechnen haben, die nicht nur an der Oberfläche sondern auch in der Tiefe des Gewebes (insbesondere in den Drüsen) sitzen und für die von außen einwirkenden Desinfizientien sehr schwer oder gar nicht zugänglich sind. — Auf Schleimhäuten ist von der Erzielung einer einigermaßen sicheren Sterilität keine Rede, da jede energischere desinfizierende Einwirkung das zarte Gewebe derselben in viel höherem Grade schädigen würde, als die darin schmarotzenden Bakterien; immerhin kann durch vorsichtige antiseptische Spülung mechanisch ein Teil der oberflächlich haftenden Keime abgeschwemmt werden; vergl. insbesondere über die Frage der prophylaktischen Scheidenspülungen in der »Speziellen Prophylaxe« des Puerperalfiebers, S. 177. — Aber selbst die äußere Haut, die doch einer energischen Bearbeitung mit Desinfektionsmitteln zugänglich ist, lässt sich nach dem übereinstimmenden Urteil aller Untersucher nicht mit Sicherheit sterilisieren (LAUENSTEIN[46], SAMTER[47], GOTTSTEIN[48], SCHUMACHER[49]); in der Tiefe bleiben die Keime oft intakt, wie sich aus der Untersuchung exzidierter Hautstückchen oder auch nur mit Hilfe energischer Abschabung zeigen lässt. LANDERER & KRÄMER[50] wollen in 80—90% der Fälle vollständige Sterilisierung des Operationsfeldes durch 12—36stündige Einwirkung 1proz. Formalinkompressen erzielt haben. Die Haut von Frauen und jüngeren Individuen ist relativ leicht sterilisierbar. Ferner bestehen Unterschiede nach den verschiedenen Körperteilen; am leichtesten gelingt die Sterilisation der Bauchhaut; auf die größte Schwierigkeit aber stößt

die Händedesinfektion.

Dies liegt in den Besonderheiten des anatomischen Baues der menschlichen Haut an der Hand begründet. In den tieferen Schichten der Haut, bedeckt von einer stark verhornten und noch dazu fettig imprägnierten (und somit nur schwierig benetzbaren) Epidermis, vor allem aber in den zahlreichen Hautfalten und -drüsen und gar erst im Nagelfalz und Unternagelraum sind die Bakterien der Einwirkung chemischer Desinfizientien überaus schwer zugänglich. Die Schwierigkeiten, welche der Händedesinfektion entgegenstehen, sind immer deutlicher erkannt worden, je größere Anforderungen man an die Versuchsmethodik stellte; während z. B. die ersten Untersucher (Kümmell[51], Forster[52]) sich damit begnügten, das Sterilbleiben eines Fingerabdruckes in Nährböden als vollgültigen Beweis für die erreichte Desinfektion anzusehen, stellte Fürbringer[53] mit Recht die Anforderung, dass der Unternagelraum sich als steril erweisen müsse und dass man sich nicht nur mit der Untersuchung der oberflächlichen Schichten (durch Abdruck) begnügen dürfe, sondern (mit Hilfe energischer mechanischer Bearbeitung durch Abreiben und Ausschaben der Haut, nach vorgängiger Erweichung derselben im Wasserbade) die tiefen Schichten zur Untersuchung heranziehen müsse. Während sich ferner nach Ahlfeld die Untersuchung (mit allen soeben genannten Mitteln) nur auf einen einzigen Finger beschränkte, erheben Paul & Sarwey[64], den Verhältnissen der Praxis entsprechend, mit Recht die Forderung die ganze Hand (nach Gottstein & Blumberg sogar beide Hände) zu untersuchen, wobei durch eine musterhafte Methodik (Ausführung aller Manipulationen in einem allseitig geschlossenen »Händeuntersuchungskasten«) jede Fehlerquelle durch bakterielle Verunreinigung von außen sicher ausgeschlossen ist.

Schon die ersten Untersucher (Kümmell[51], Forster[52]) erkannten richtig das Wesen der bei der Händedesinfektion in Betracht kommenden Schwierigkeiten und betonten daher, dass durch alleinige Anwendung chemischer Desinfektionsmittel (selbst 1proz. Sublimats) nur sehr selten vollständige Sterilisation erreicht wird, und dass unbedingt der chemischen Desinfektion eine gründliche mechanische Reinigung vorausgehen müsse, vermittelst Waschen mit Kaliseife und heißem Wasser, wobei die Nagelfalze und Unternagelräume besonders sorgfältig zu behandeln sind (Fürbringer[53a], Boll[54]). Der bedeutendste Schritt vorwärts wurde dann von Fürbringer[53a] gethan, indem er zeigte, dass die Resultate der Händedesinfektion sehr wesentlich bessere werden, wenn man zwischen der mechanischen Reinigung und der chemischen Desinfektion eine (etwa eine Minute lang dauernde) Waschung mit starkem Alkohol (nicht unter 80%) einschaltet. Seitdem steht die Rolle des Alkohols und die Erklärung der Art seiner Wirksamkeit im Mittelpunkt der ganzen Händedesinfektionsfrage; zusammenfassendes Referat über die Rolle des Alkohols (bis 1899) bei Fürbringer[53d]. Zunächst fehlte es nicht an Erklärungsversuchen in dem Sinne, dass die mit Anwendung von Alkohol erhaltenen günstigen Resultate nur scheinbare seien (Landsberg[55], Krönig[56]), indem unter der Einwirkung des Alkohols das Gewebe sich so kontrahiere, dass es bei der nachträglichen Probenahme weniger leicht Bakterien abgiebt als die normale Epidermis; dieser Einwand besteht jedoch (wenigstens in vollem Umfang) nicht zu Recht, da nach Ahlfeld & Vahle[57] auch durch energische Aufweichung der mit Alkohol desinfizierten Hand (in

heißem Wasser) das günstige Resultat der Alkoholbehandlung nicht rückgängig gemacht wird; vergl. auch die Polemik zwischen Fürbringer[53b] und Landsberg[55b]. Der günstige Einfluss des Alkohols besteht also wirklich; derselbe ist nach den vorliegenden zahlreichen Arbeiten über diesen Punkt sehr komplexer Natur, indem der Alkohol einmal eine vorbereitende Rolle spielt und so die nachfolgende chemische Desinfektion begünstigt, und indem er andererseits selbst eine direkt bakterizide Wirksamkeit äußert. Was zunächst die vorbereitende Rolle des Alkohols anbelangt, so ist auch diese keine einheitliche, sondern setzt an verschiedenen Punkten ein; zunächst kommt die Lösung und Wegschwemmung des fettigen Hautsekrets in Betracht (Fürbringer[53a u. c], Reinike[58], Hägler[68]); doch hat Aether, trotz seines viel größeren Lösungsvermögens für Fette, im Händedesinfektionsversuch eine bei weitem unsicherere Wirkung als Alkohol; also müssen bei letzterem noch andere Momente in Betracht kommen. Hier ist insbesondere zu nennen, dass der Alkohol, dank seines starken Diffusionsvermögens, tief in die vorher durchfeuchtete Haut eindringt (Ahlfeld[59b]), (wie das von Rieländer[60] und Fell[61] durch mikrochemische Reaktionen an exzidierten Hautstückchen direkt nachgewiesen werden konnte), die in den Hautporen steckende Luft verdrängt (Braatz[62]) und damit dem nachfolgenden chemischen Desinficiens den Weg in die Tiefe bahnt. — Außer dieser lediglich vorbereitenden Rolle kommt aber dem Alkohol bei der Händedesinfektion auch noch eine direkte bakterizide Wirksamkeit zu (Ahlfeld[59c], Fürbringer & Freyhan[62], Danielssohn & Hess[63]), insbesondere, wenn sich das bakterienhaltige Material in stark angefeuchtetem, gequollenem Zustand befindet (vergl. oben S. 215); hierauf gründet sich Ahlfelds[59c] Methode der »Heißwasseralkoholdesinfektion«, bei der lediglich mechanische Reinigung der Hände mit heißem Wasser und Seife (3 Minuten lang) und darauf folgende gründliche Behandlung der Hand (Nagelfalze und Unternagelraum) mit 96proz. Alkohol zur Anwendung gelangt und von der sonst üblichen nachfolgenden chemischen Desinfektion ganz abgesehen wird. Ahlfeld selbst erreichte mit dieser Methode in über 87% der Fälle vollständige Sterilität (wobei allerdings nur ein einziger Finger geprüft wurde); Nachprüfungen mit verschärfter Methodik (Prüfung der ganzen Hand, und nach vorangegangener energischer mechanischer Bearbeitung, Ueberimpfung ganzer Epidermisschuppen) seitens Paul & Sarwey[64II], Gottstein & Blumberg[65], Bumm[67] zeigten nun allerdings, dass vollständige Sterilität der Hand auch mit dieser Methode nur in einem Bruchteil der Fälle erreichbar war; immerhin erwies sich Ahlfelds Methode wegen ihrer Einfachheit für die Praxis (besonders für Hebammen) als sehr brauchbar (Ahlfeld, Tjaden[66], Lauenstein[46b]). — Eine noch weiter gehende Vereinfachung der Methode wurde von Mikulicz[69] geschaffen, indem er die beiden bisher aufeinanderfolgenden Waschungen in heißem Seifenwasser und Alkohol in einen einzigen Akt, Waschung mit offizinellem Seifenspiritus, zusammenzog; durch 3 Minuten lang dauernde Behandlung der Hände mit Seifenspiritus erreichte Mikulicz in 40% der Fälle vollständige Keimfreiheit, wobei eine erhebliche Tiefenwirkung zu konstatieren war; Bestätigung dieser günstigen Resultate erfolgte seitens Vollbrecht[70] und Hanel[71], doch wiesen Paul & Sarwey[64III] mit verfeinerter Methodik nach, dass nur eine sehr erhebliche Keimverminderung, aber nie vollständige Keimfreiheit erreicht wird; ungünstige Resultate ergab

auch die von ENGELS[75a] angestellte Nachprüfung. Von VOLLBRECHT[70] und PFÖRRINGER[72] wurden feste Alkoholseifen (von letzterem Autor noch mit Zusatz von Bimsteinpulver) hergestellt, die sich bei der bakteriologischen Prüfung als ebenso wirksam erwiesen wie flüssiger Seifenspiritus und wegen ihrer Handlichkeit besonders für Landpraxis und Felddienst geeignet erscheinen. — Dagegen hat sich die von SCHLEICH[4] empfohlene »Marmorstaubseife«, ebensowenig wie die SÄNGERsche Sandseife — mögen dieselben auch vortrefflich mechanisch wirkende Mittel sein (DEELEMANN[73]) — als Desinficiens absolut nicht bewährt (PAUL & SARWEY[64 III], KRÖNIG & BLUMBERG[74b], SCHENK & ZAUFAL[5]).

Bei aller Anerkennung der hohen baktericiden Wirksamkeit des Alkohols für sich allein (in der AHLFELDschen und in der MIKULICZschen Methode der Händedesinfektion), ist aber doch absolut kein Grund einzusehen, warum man nicht (nach der ursprünglichen FÜRBRINGERschen Vorschrift) nach der Alkoholwaschung noch ein chemisches Desinficiens anwenden solle; die Sicherheit des ganzen Verfahrens kann doch dadurch nur gewinnen, und die Anwendung einer desinfizierenden Lösung ist im Vergleich zu der vorangegangenen Abseifung und Alkoholwaschung so wenig zeitraubend und kostspielig, dass man, der bloßen Vereinfachung des Verfahrens zuliebe, darauf nicht verzichten sollte. Dies um so weniger, als einerseits, wie wir gesehen haben, die Resultate der auf bloße Alkoholdesinfektion basierten Methoden durchaus nicht ideale sind — und andererseits als auch auf dem Gebiete der Händedesinfektion durch chemische Mittel in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gemacht worden sind. So empfahl J. HAHN[76] die Anwendung des Sublimats in alkoholischer Lösung; nach PAUL & SARWEY[64 VI] sind Aceton und Methylalkohol noch empfehlenswertere Lösungsmittel; neuerdings wies BONHOFF[77] und ENGELS[75b] unzweifelhaft die bedeutende Ueberlegenheit alkoholischer Lösungen von Lysoform, Bacillol und Sublamin nach, gegenüber den wässerigen Lösungen derselben Substanzen (selbst wenn der Anwendung der wässerigen Lösung eine Alkoholwaschung vorausgegangen war). Auf die Brauchbarkeit der beiden organischen Hg-Verbindungen: Hg-Aethylendiamincitrat und Hg-Aethylendiaminsulfat (= Sublamin) hatten zuerst KRÖNIG & BLUMBERG[74] hingewiesen; Bestätigungen seitens BLUMBERG[78], FÜTH[79], ENGELS[75a]; zweckmäßig ist insbesondere, dass, wegen des Mangels der beim Sublimat so störenden Aetzwirkung auf die Haut, das Sublamin, falls erforderlich, in sehr starken Konzentrationen (bis 1 %) ohne jeden Schaden angewendet werden kann. — Ferner ist eine überaus energische chemische Methode der Händedesinfektion durch ein (frisch zu bereitendes) Gemisch von Kalium-Permanganatlösungen mit Salzsäure (wobei Chlor in statu nascendi wirkt) von SENGER[81], sowie von PAUL & KRÖNIG[8] angegeben (vergl. oben S. 214).

Das Gesamtergebnis der zahlreichen bisher angestellten Versuche über Händedesinfektion lautet leider dahin, dass eine Methode, die sicher und unter allen Umständen andauernde vollständige Keimfreiheit der Hände verbürgt, bis jetzt noch nicht existiert (PAUL & SARWEY[64 VI], GOTTSTEIN & BLUMBERG[65], R. SCHÄFFER[82]).

Dabei ist allerdings zu beachten, dass die nach einer sorgfältigen Händedesinfektion an der Hand noch zurückbleibenden Mikroben fast ausschließlich Bewohner der tieferen Hautschichten (meist Staphylococc. albus) sind, — während diejenigen Mikroben, mit denen man sich von außen her infiziert,

mehr oberflächlich sitzen und daher absichtlich »infizierte« Hände thatsächlich vollständig sterilisierbar sind (HENKE[83], FÜTH[79], KRÖNIG & BLUMBERG[71]). Ob dieser Umstand allerdings genügende Berechtigung zu der von letzteren beiden Autoren aufgestellten Behauptung giebt, das Kriterium einer gelungenen Händedesinfektion sei nicht in der Erreichung vollständiger Sterilität, sondern in der Abtötung bekannter absichtlich »infizierender« Bakterien zu suchen, erscheint doch noch zweifelhaft; keinesfalls aber wird man den genannten Autoren zustimmen können, wenn sie zur Prüfung des Versuchsresultats nicht die Kultur, sondern den Tierversuch heranziehen wollen, indem es nicht darauf ankomme, dass die betr. Erreger abgetötet, sondern nur, dass sie nicht mehr infektiös seien; der Chirurg wird sich, bei den völlig unberechenbaren Verhältnissen der Empfänglichkeit der Gewebe, nur dann mit dem Resultat seiner Händedesinfektion beruhigen können, wenn er der erfolgten definitiven Abtötung der betr. Keime versichert sein kann.

Jedenfalls darf die Erkenntnis, dass eine absolut sichere Händedesinfektion bis heute noch nicht möglich ist, nicht entmutigend wirken, vielmehr muss sie ein Ansporn sein, bei der Ausführung der Händedesinfektion stets mit größter Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit vorzugehen, um das Möglichste zu erreichen. Auch wird es sich empfehlen, während der Dauer der Operation von Zeit zu Zeit eine erneute Abspülung mit Alkohol und Desinficiens vorzunehmen (MOHAUPT[84]), da der Keimgehalt desinfizierter Hände (selbst unter steriler Bedeckung, vergl. weiter unten) mit der Zeit zunimmt, teils infolge Mazeration der Oberhaut, teils (auch bei völligem Ausschluss der letzteren) durch den Schweiß, der die in den Drüsengängen sitzenden Bakterien allmählich an die Oberfläche bringt. Um eine solche Ausspülung der Schweißdrüsen schon vor der Operation möglichst zu begünstigen, empfiehlt MOHAUPT[84] möglichst lang ausgedehnte und möglichst heiße Waschung, LÜBBERT[85] sogar Anwendung eines lokalen Heißluftschwitzbades und energische Handmassage während der Einwirkung von Alkohol und Desinficiens.

Die Unzulänglichkeit der bisherigen Händedesinfektionsmethoden quoad vollständige und dauernde Sterilität hat endlich an das Auskunftsmittel steriler Operationshandschuhe denken lassen. In erster Linie kommen hier die von DÖDERLEIN[86] empfohlenen dünnen Gummihandschuhe in Betracht, welche bei vollständiger Undurchlässigkeit leicht im Dampf sterilisiert werden können; auch haften selbstverständlich die etwa während der Operation von außen an den Handschuh gelangenden Keime nur ganz oberflächlich und sind durch kurzes Abspülen leicht zu beseitigen (DETTMER[87]). Leider scheinen der Verwendbarkeit dieser Gummihandschuhe beim Operieren praktische Bedenken entgegenzustehen (KÜSTER[88], NÄGELI-AKERBLOM[89]); dagegen herrscht Einstimmigkeit darüber, dass dieselben einen trefflichen Schutz für die Hand gewähren (DÖDERLEIN[87], LENZ[90]); jeder Operateur sollte sich daher derselben bei Vornahme septischer Manipulationen bedienen, um seine Hand vor Berührung mit Infektionsstoffen zu bewahren. — Zum Schutz der Körpergewebe gegen die der Hand des Operateurs etwa anhaftenden Keime sind insbesondere von MIKULICZ[69] Trikothandschuhe empfohlen worden; doch zeigt sich der Keimgehalt ihrer Oberfläche während der Dauer der Operation stets vermehrt und zwar aus zwei Gründen. Erstens nimmt der Handschuh aus der äußeren Umgebung Keime auf, was nicht einmal als ein Nachteil angesehen zu werden braucht, indem der Handschuh auch aus der Wunde Keime aufnimmt, d. h. wie ein Tupfer wirkt (OPITZ[91]);

zweitens aber (und das ist viel wichtiger) erfolgt während der Operation eine Keimzunahme von der Hand aus (vergl. oben), wie Gottstein & Blumberg [65] einwandfrei auch an solchen Zwirnhandschuhen nachweisen konnten, die vor äußeren Verunreinigungen geschützt, unter Gummihandschuhen getragen wurden. Durch Gebrauch eng gewebter Zwirnhandschuhe und häufigen Wechsel derselben während der Operation lassen sich diese Uebelstände vermeiden; solche Handschuhe halten die Keime in ihren Maschen zurück und geben sie nicht an die Wunde ab, und in der That konnte Heile [92] im Tierversuch mit künstlich infizierten Händen (Tetragenus, Mäuseseptikämie) die Brauchbarkeit dieses Händeschutzes beweisen. Uebrigens lässt sich eine solche Vorsichtsmaßregel auch improvisieren, indem man bei notorisch besonders infektionsgefährlichen Akten der Operation (z. B. bei stumpfem Präparieren) den Finger mit steriler Gaze umwickelt (Klemm [93]). — Endlich haben mehrere Autoren vorgeschlagen, die Handschuhe durch einen undurchlässigen Ueberzug auf der (vorher desinfizierten und getrockneten) Hand selbst zu ersetzen, der vor jeder Operation erneuert werden könne. Menge [94] empfahl zuerst zu diesem Zweck (sowie übrigens auch zur Imprägnierung von Trikothandschuhen) einen Paraffin-Xylolüberzug, ferner Kossmann [95] das sog. »Chirol«, d. h. eine Lösung von Hartharzen und fetten Oelen in einem Aether-Alkoholgemisch, die an der trockenen Hand binnen 2—3 Minuten zu einem geschmeidigen, nicht klebrigen undurchlässigen Ueberzug erstarrt; der letztere lässt sich durch Alkoholwaschung leicht wieder entfernen. Indessen zeigten Nachprüfungen seitens Lévai [96], Erler [98] und Schäffer [97], dass sowohl das »Chirol« wie auch andere ähnliche Ueberzüge (Referat über verschiedene derartige Präparate bei Kausch [9]) sehr bald, schon binnen weniger Minuten Kontinuitätstrennungen aufweisen und dass insbesondere mit zunehmender Schweißsekretion die der Hand anhaftenden Bakterien (an spezifischen Keimen nachgewiesen) durch den Ueberzug hindurchgeschwemmt werden. Diese vermeintlich »desinfizierenden« Hautüberzüge sind daher, als ganz unsicher wirkend, aufzugeben.

Litteratur.

[1] Schimmelbusch, ref. Baumgartens Jahresber., 1891, S. 621; »Anleitung zur aseptischen Wundbehandlung«, Berlin (Hirschwald) 1892. — [2] Ihle, Arch. f. klin. Chir., 1894, Bd. 48, S. 811. — [3] Polak, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 36. — [4] Schleich, »Neue Methoden der Wundbehandlung«, 2. Aufl., Berlin (Springer) 1900. — [5] Schenk & Zaufal, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 15. — [6] Winternitz, Berl. klin. Woch., 1900, Nr. 9. — [7] Kutner, »Technik und prakt. Bedeutung der Asepsis bei Behandlung d. Harnleiden«, Berlin (Hirschwald) 1897. — [8] Ehrmann, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 8, therap. Beil., S. 62. — [9] Katzenstein, ref. Baumg. Jahresber., 1900, Nr. 37. — [10] Loeb, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 5. — [11] Delaginière, Progrès méd. XVII, p. 295, 1889. — [12] Braun, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 15. — [13a] Krönig, Centralbl. f. Gynäkol., 1894, S. 650. — [13b] Ders., Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 44—45. — [13c] Ders., Münch. med. Woch., 1901, Nr. 44. — [14a] Brunner, Beitr. z. klin. Chir., 1891, Bd. 6, S. 98. — [14b] Ders., ebd., Bd. 7, Nr. 2, 1891. — [15] Poppert, Deutsche med. Woch., 1895, S. 767. — [16] Orlandi, Centralbl. f. Chir., 1897, Nr. 6. — [17] Schäffer, Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 30—34. — [18] Braatz, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 7, S. 70, 1891. — [19] Jacobi, Diss. Göttingen 1897. — [20] Hofmeister, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 16, Nr. 3, 1896. — [21] Halban & Hlawaczek, Wiener klin. Woch., 1896, Nr. 18. — [22] Vollmer, Centralbl. f. Gynäkol., 1894, S. 650. — [23] Kossmann, Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 39. — [24] Darling, Journ. Boston soc. of med. sc., 1899, vol. 3, p. 269. — [25] Elsberg, Centralbl. f. Chir., 1900, Nr. 21. — [26] Répin, Ann. Pasteur, 1894, p. 170. — [27] Saul, Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 2. — [28] Thomalla, ebd., 1898, Nr. 15. — [29] Turner & Krupin, Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 21. — [30] Fessler, Münch. med. Woch., 1898, Nr. 14. — [31] Dührssen, Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 11. — [32] Lister, Brit. med. Journ., 1889, p. 1023. — [33] Davidsohn, Berl. klin. Woch., 1889, Nr. 44. — [34] Schlange, Centralbl. f. Chir., 1887, Nr. 25 (Kongressbeilage). — [35] v. Eisels-

BERG, Wiener med. Woch., 1887, Nr. 19/21. — [36] LAPLACE, Deutsche med. Woch., 1887, Nr. 40. — [37] BENZON, ref. Baumg. Jahresber., 1889, S. 594. — [38] EHLERS, ref. ebd., 1889, S. 595. — [39] LÖFFLER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, S. 102, 1887. — [40] PFUHL, Deutsche milit.-ärztl. Ztschr., Bd. 19, Nr. 4, 1892. — [41] MARINUCCI, Rif. med., 1891, Nr. 25. — [42] FRANKE, Gräfes Arch. f. Ophthalmol., Bd. 37, S. 92, 1891. — [43] FERRARI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 4, S. 744, 1888. — [44] SIDLER, ref. ebd., Bd. 29, S. 463, 1901. — [45] v. SICHERER, Arch. f. Augenheilk., Bd. 39, Nr. 1, 1899. — [46a] LAUENSTEIN, Arch. f. klin. Chir., Bd. 53, 1896. — [46b] Ders., Münch. med. Woch., 1902, Nr. 30. — [47] SAMTER, Arch. f. klin. Chir., Bd. 53, 1896. — [48] GOTTSTEIN, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 24, S. 129, 1899. — [49] SCHUMACHER, ebd., Bd. 29, Nr. 3, 1901. — [50] LANDERER & KRÄMER, Centralbl. f. Chir., 1898, Nr. 8. — [51] KÜMMELL, ebd., 1885, S. 26; 1886, S. 289; Deutsche med. Woch., 1885, S. 370; 1886, S. 555. — [52] FORSTER, Centralbl. f. klin. Med., 1885, Nr. 18. — [53a] FÜRBRINGER, Untersuchungen und Vorschriften für die Desinfektion der Hände des Arztes u. s. w., Wiesbaden (Bergmann) 1888. — [53b] Ders., Deutsche med. Woch., 1889, Nr. 2 u. 48. — [53c] Ders., ebd., 1895, Nr. 3. — [53d] Ders., ebd., 1899, Nr. 49. — [54] BOLL, ebd., 1890, Nr. 17. — [55a] LANDSBERG, Diss. Breslau 1888 und Vierteljahrsschr. f. Dermat., 1888. — [55b] Ders., Deutsche med. Woch., 1889, Nr. 2. — [56] KRÖNIG, Centralbl. f. Gynäkol., 1894, S. 1346. — [57] AHLFELD & VAHLE, Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 6. — [58] REINIKE, Centralbl. f. Gynäkol., 1894, S. 1189. — [59a] AHLFELD, Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 24; 1896, Nr. 23; 1897, Nr. 8; Monatsh. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 10, Nr. 1/2, 1899. — [59b] Ders., Ztschr. f. Med.-Beamte, 1898, Nr. 17/18. — [60] RIELÄNDER, Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 47, Nr. 1. — [61] FELL, ebd., Nr. 3. — [62] FÜRBRINGER & FREYHAN, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 6. — [63] DANIELSOHN & HESS, ebd., 1902, Nr. 37. — [64] PAUL & SARWEY, I (Methodik) Münch. med. Woch., 1899, Nr. 49; II (Heißwasseralkoholmethode), ebd., Nr. 51; III—V (Marmorstaubseife, Seifenspiritus u. s. w.), ebd., 1900, Nr. 27 bis 31; VI (Schlussfolgerungen), ebd., 1901, Nr. 36—38. — [65] GOTTSTEIN & BLUMBERG, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 34. — [66] TJADEN, Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 38, Nr. 3, 1898; ebd., Bd. 41, Nr. 1, 1899. — [67] BUMM, Monatsh. f. Geburtsh. u. Gynäkol., 1899, Bd. 10, Nr. 3. — [68] HÄGLER, »Händereinigung, Händedesinfektion und Händeschutz«, Basel 1900. — [69] MIKULICZ, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 24. — [70] Deutsche milit.-ärztl. Ztschr., 1900, Nr. 1. — [71] HANEL, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 26, S. 475. — [72] PFÖRRINGER, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 30. — [73] DEELEMANN, Deutsche milit.-ärztl. Ztschr., 1900, Nr. 8/9. — [73a] KRÖNIG, Centralbl. f. Gynäkol., 1899, Nr. 45. — [74a] KRÖNIG & BLUMBERG, Beitr. z. Händedesinf.«, Leipzig (Georgi) 1900. — [74b] Dies., Münch. med. Woch., 1900, Nr. 29/30. — [75a] ENGELS, Arch. f. Hyg., Bd. 45, Nr. 3 u. 4, 1902. — [75b] Ders., Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Nr. 8, 1903. — [76] J. HAHN, Centralbl. f. Chir., 1900, Nr. 40. — [77] BONHOFF, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, S. 641, 1902. — [78] BLUMBERG, Arch. f. klin. Chir., Bd. 64, 1901. — [79] FÜTH, Centralbl. f. Gynäkol., 1902, Nr. 39. — [80] SENGER, Arch. f. klin. Chir., Bd. 59, Nr. 2, 1899. — [81] PAUL & KRÖNIG, Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897. — [82] R. SCHÄFFER, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 9. — [83] HENKE, Arb. a. d. pathol. Inst. d. Univers. Tübingen, Bd. 2, Nr. 1, 1894. — [84] MOHAUPT, Deutsche Ztschr. f. Chir., Bd. 58, S. 141, 1901. — [85] LÜBBERT, Deutsche milit.-ärztl. Ztschr., Bd. 30, S. 559, 1901. — [86] DÖDERLEIN, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 1, S. 1, 1898; Centralbl. f. Gynäkol., 1898, Nr. 26; Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 50; Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 42. — [87] DETTMER, Arch. f. klin. Chir., Bd. 62, S. 384, 1900. — [88] KÜSTER, ebd., S. 339. — [89] NÄGELI-AKERBLOM, Therap. Monatsh., 1900. — [90] LANZ, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 15. — [91] OPITZ, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 39. — [92] HEILE, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 32, Nr. 3, 1901. — [93] KLEMM, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 37. — [94] MENGE, Münch. med. Woch., 1898, Nr. 4. — [95] KOSSMANN, Centralbl. f. Chir., 1900, Nr. 23 u. 38. — [96] LÉVAI, ebd., Nr. 29. — [97] SCHÄFFER, ebd., 1901, Nr. 4. — [98] ERLER, Fortschr. d. Med., 1900, Nr. 23. — [99] KAUSCH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 31, S. 1, 1902.

IV.

Natürliche Immunität (Resistenz).

Von

Prof. Martin Hahn

in München..

Bei der Ubiquität der Mikroorganismen, namentlich auch mancher pathogenen, müsste der menschliche bezw. tierische Organismus schon sehr bald den andringenden Feinden erliegen, wenn er nicht über besondere Schutzkräfte verfügen würde. Die Thatsache, dass, sobald Herz- und Atemthätigkeit erloschen sind, sobald auch nur die Blutzirkulation in einem Teile des Körpers dauernd aufgehoben wird, die Mikroorganismen ihre Thätigkeit in Gestalt von Fäulniserregung beginnen, macht zunächst zur Voraussetzung, dass der Mensch gegen Fäulniserreger, also rein saprophytische Bakterien während des Lebens geschützt ist und sich ihrer erwehren kann. Die weitere Thatsache, dass der nachgewiesenen Infektionsmöglichkeit (z. B. Fleischvergiftung) nicht immer eine Infektion folgt, nötigt ferner zu der Annahme, dass auch den parasitischen Mikroorganismen gegenüber der menschliche Organismus nicht schutzlos ist. Wir fassen diese Schutzeinrichtungen, deren Einzelheiten weiter unten erörtert werden sollen, zusammen unter dem Begriff der natürlichen Immunität oder Resistenz (H. Buchner). Eine Reihe von Beobachtungen sprechen dafür, dass eine solche Resistenz nicht nur gegenüber den Mikroorganismen selbst vorhanden sein kann, sondern dass auch den von ihnen produzierten Giften gegenüber der tierische Organismus eine weitgehende Immunität besitzen kann. Die natürliche Immunität ist im selben tierischen Organismus nicht allen Krankheitserregern gegenüber in gleichem Grade vorhanden. Der gleiche Organismus kann gegen die eine Infektion sehr resistent, für eine andere sehr empfänglich sein, so zwar, dass er im ersten Falle die größten Mengen von Infektionserregern oder ihrer Gifte bewältigen kann, während er im zweiten der kleinsten Zahl von Mikroorganismen erliegt. Zwischen diesen beiden Extremen liegen eine Menge von Abstufungen, und aus diesen Verhältnissen resultiert der Begriff der Disposition für eine bestimmte Krankheit. Die natürliche Immunität und damit auch die Disposition kann sehr erheblich schwanken je nach 1. Species, 2. Rasse, 3. Individuum.

Mikroorganismen, welche in kleinsten Mengen den Tod der Individuen einer Species herbeiführen, sind harmlos für eine andere. Dieses Verhältnis tritt im allgemeinen um so häufiger und deutlicher in Erscheinung, je größer die Distanz auf der Stufenleiter der Tierreihe zwischen den

betreffenden Species ist. Gerade diese Erscheinung gestaltet aber das Studium der menschlichen Infektionskrankheiten häufig so schwierig, weil spontan die Erreger der menschlichen Krankheiten nur in einigen Fällen auch bei tierischen Erkrankungen auftreten und weil auch bei der künstlichen Uebertragung menschlicher Krankheitserreger andere Tierspecies entweder eine vollkommene Unempfänglichkeit oder aber eine erhöhte oder schließlich eine stark geminderte Resistenz gegenüber dem Erreger menschlicher Infektionen zeigen, niemals aber die gleiche Disposition, so dass sich entweder gar kein Krankheitsprozess nach der Infektion beim Tier entwickelt oder aber ein anderer, vom menschlichen mindestens graduell verschiedener. Die gleichen Unterschiede können sich ergeben in Bezug auf die natürliche Resistenz oder Disposition verschiedener Rassen und verschiedener Individuen derselben Species. Daraus resultiert eine Rassenresistenz und eine individuelle Resistenz. Im allgemeinen treten die Differenzen in Bezug auf Rasse und Individuum um so häufiger und schärfer in Erscheinung, je höher die betreffende Species in der Tierreihe steht.

Wir müssen vor allem unterscheiden zwischen derjenigen natürlichen Resistenz, die der tierische Organismus gegen lebende Infektionserreger besitzt — Bakterien- oder Parasitenresistenz — und derjenigen, welche er gegenüber den von diesen ersteren produzierten Giften äußert, Giftresistenz.

Natürliche Speciesresistenz.

Die Empfänglichkeit der einzelnen Tierklassen für die spontane oder künstliche Infektion mit den gleichen lebenden Infektionserregern ist eine differente. Die Fälle von absoluter Immunität scheinen allerdings nicht allzu häufig zu sein. Eine absolute Unempfänglichkeit oder Immunität dürfte vor allem bei gewissen Kaltblütern gegenüber der Infektion mit lebenden Bakterien, die von Warmblüterkrankheiten stammen, bestehen (siehe LUBARSCH[1], Ueber das Verhalten von Fröschen, Schildkröten u. s. w. gegen Milzbrandbazillen). Ebenso ist keine bakterielle Erkrankung von Kaltblütern sicher bekannt, die auf den Menschen übertragbar ist und die bakteriellen Infektionen scheinen überhaupt spontan bei den Kaltblütern seltener aufzutreten wie bei den Warmblütern, wenn auch gerade in neuerer Zeit das Studium der Fischkrankheiten einige pathogene Bakterienarten zu Tage gefördert hat. Auch innerhalb der Warmblüterklassen zeigen sich Differenzen in der Empfänglichkeit der Säugetiere und Vögel für gewisse Infektionen, ohne dass gerade eine absolute Unempfänglichkeit bei künstlicher Infektion besteht. Die geringere Disposition bezw. größere Resistenz kommt meist dadurch zum Ausdruck: 1. dass wir bei der betreffenden Tierspecies keine Spontanerkrankungen bei großer Infektionsmöglichkeit auftreten sehen, 2. dass wir bei künstlicher Infektion nur mit großen Dosen lebender Bakterien und auch dann nicht immer sicher einen Infektionserfolg erzielen, 3. dass wir bei Infektionen, die, spontan auftretend, eine tödlich verlaufende Septikämie zur Folge haben, im Experiment bei gewissen Tierspecies nur eine lokale Erkrankung erzielen können. Der erste Fall — keine Spontanerkrankungen — gilt im allgemeinen für die gegenseitige Uebertragung der Vögel- und Säugetierkrankheiten; es dürfte ein sehr seltener Fall sein, in welchem spontan eine bakterielle Erkrankung der Vögel auch bei Säugetieren beobachtet wurde und

umgekehrt (z. B. Milzbrand bei Vögeln, Psittacosis). (Ob auch die gleichen Differenzen sich in Bezug auf die Protozoënkrankheiten ergeben werden, ist zur Zeit noch nicht sicher zu entscheiden.) Damit ist natürlich nicht gesagt, dass nicht die Gifte der für Vögel pathogenen Bakterien Säugetiere schädigen können und umgekehrt. Durch Toxinwirkung ist es z. B. wahrscheinlich zu erklären, wenn nach Genuss von gekochtem Fleisch oder Brühe eines an Hühnercholera eingegangenen Huhnes beim Menschen ein Darmkatarrh auftritt (Zürn[2]).

Der zweite Fall — Erfolg bei künstlicher Infektion nur mit großen Dosen — tritt z. B. bei der künstlichen Infektion des Hundes und der Ratten mit Milzbrand ein. Bemerkenswerterweise handelt es sich hier um eine Erkrankung, die spontan nur bei Pflanzenfressern auftritt. Es scheint, als ob fleischfressende Tiere im allgemeinen eine große Resistenz gegen Spontaninfektionen mit Bakterienarten besitzen, die bei Pflanzenfressern oder den von gemischter Kost lebenden Menschen Krankheiten erzeugen. Wenigstens können wir das für den Milzbrand und die Tuberkulose bei Hunden konstatieren, die gerade durch ständige Berührung mit pflanzenfressenden Tieren zu solchen Beobachtungen geeignet sind, und auch die Raubtiere scheinen eine geringe Disposition für die Krankheiten der Pflanzenfresser zu besitzen: die gelegentlich in zoologischen Gärten und Menagerien durch den Genuss rotz- oder milzbrandhaltigen Fleisches erfolgten Infektionen der Raubtiere tragen schon mehr den Charakter eines künstlichen Fütterungsexperimentes mit massenhaftem Infektionsmaterial. Bemerkenswert ist ferner, dass der von gemischter Kost lebende Mensch sowohl an Infektionen, die spontan meist nur den Pflanzenfresser — Tuberkulose — treffen, als auch an solchen, deren spontanes Auftreten bisher nur bei Fleischfressern beobachtet wurde — Pest (Ratten) — erkranken kann.

Der dritte Fall, Lokalerkrankung bei künstlicher Infektion mit Material, welches bei Spontanerkrankungen tödlich verlaufende Septikämie im Gefolge hat, ist z. B. bei der Infektion von Hunden und Meerschweinchen mit Hühnercholerabazillen zu konstatieren.

Anscheinend absolute Immunität innerhalb der Säugetierklasse besteht beim Menschen für die Rinderpest, bei allen anderen Säugetieren für den Scharlach, die Masern u. s. w.

Alle diese Unterschiede weisen darauf hin, dass die Resistenz hier mehr in dem Stoffwechsel, den Temperaturverhältnissen der betreffenden Tierspecies begründet sind als in der weiter unten zu besprechenden labilen bakterienvernichtenden Wirkung von Körpersäften und Zellen. Während wir die allgemeine natürliche Resistenz tierischer Organismen gegen saprophytische Bakterien, die individuelle natürliche Resistenz gegen pathogene Bakterien, wie noch zu erörtern sein wird, in Beziehung zu bringen berechtigt sind zu dem Gehalt der Körpersäfte an labilen baktericiden Stoffen, braucht die natürliche Resistenz einer ganzen Species nicht immer damit im Zusammenhange zu stehen, wie uns die Thatsache beweist, dass das Blut des gegen Milzbrand immunen Hundes in vitro Milzbrandbazillen nicht vernichtet. Hier wird es sich vielfach um Temperaturverhältnisse und Stoffwechselvorgänge im Organismus der betreffenden Species handeln, die eine Vermehrung der nicht angepassten Bakterienart nicht zulassen. Dass die Anpassung der Mikroorganismen, deren Bedeutung schon Nägeli hervorgehoben hat, eine Rolle spielen muss, lehrt uns die Zunahme der Virulenz mancher Bakterienkulturen bei wiederholter Passage durch tierische Organismen der gleichen Spe-

cies: die Virulenz ist dann häufig nur für die Infektion dieser einen Species, nicht für andere gesteigert.

Der Einfluss der Temperaturverhältnisse ist für die Infektion mancher Kaltblüter mit Tetanus (siehe natürliche Giftresistenz) erwiesen: bei erhöhter Temperatur erkranken sie an Tetanus. Auf der anderen Seite ist festgestellt, dass die Tuberkelbazillen der Vögel entsprechend der höheren Körpertemperatur dieser Tierklasse noch bei 40—45°, ja selbst bei 45—50° sich vermehren (MAFUCCI[3]), also höheren Temperaturen angepasst sind, während die Erreger der menschlichen Tuberkulose über 40°, höchstens 41° nicht gedeihen. Für die Wichtigkeit von Stoffwechselvorgängen kann man sich nur auf die große Empfindlichkeit berufen, welche einige streng parasitische Organismen auch bei der Züchtung in vitro gegen Veränderungen in der Zusammensetzung des Nährbodens zeigen. So ist es kaum denkbar, dass der Bacillus der menschlichen Tuberkulose, der sich in Bezug auf die Wachstumsbedingungen so empfindlich zeigt, in dem Organismus des Vogels, dessen vom Säugetier völlig differenter Stoffwechsel in der überwiegenden Harnsäureproduktion zum Ausdruck kommt, die gleichen chemischen Bedingungen für seine Vermehrung vorfinden sollte wie beim Menschen. Dabei soll der Ausdruck Stoffwechselvorgänge hier so weit als möglich gefasst werden und auch Differenzen in der Darmflora der einzelnen Species, der Enzymproduktion, die sicher z. B. bei intestinalen Infektionen (Cholera, Typhus) bestimmend wirken können, sollen mit inbegriffen sein. Auch der Unterschied in der Alkaleszenz des Blutes der verschiedenen Species, der ja auch nur ein Ausdruck differenter Stoffwechselvorgänge ist, wird vielfach für die Vermehrung der Bakterien ungünstige Bedingungen abgeben können, wie dies BEHRING[4] schon für die Resistenz der Ratten gegen Milzbrand darzuthun versucht hat. Die genaue Aufklärung der Vorgänge, auf denen die Tierklassen- und Tierspeciesresistenz beruht, wird eine schwierige sein und noch längere Zeit beanspruchen. Vermutlich wird sie aber mehr in dem differenten Stoffwechsel der einzelnen Tierspecies, über den wir noch durchaus nicht genügend informiert sind, zu suchen sein, als in dem labilen baktericiden Vermögen der Körpersäfte und Zellen, und es ist kaum anzunehmen, dass eine einheitliche Ursache oder allgemein giltige Gesetze hierfür gefunden werden. Jedenfalls wird man gut thun, die natürliche Speciesresistenz einstweilen zu trennen von der natürlichen individuellen Resistenz.

Gerade der Umstand, dass man vielfach die natürliche Immunität von Species und Individuum auf einheitliche Ursachen zurückzuführen suchte, dass man ferner die Ergebnisse, welche durch künstliche Injektion großer Bakterienmengen im Versuch erzielt wurden, ohne weiteres auf die unter natürlichen Verhältnissen vorhandene Resistenz einer Species gegen Spontaninfektionen übertrug, hat zur Verwirrung auf diesem Gebiete geführt. Für die Beurteilung einer mehr oder minder großen Speciesresistenz müssen die Beobachtungen, die am Sektionstische bei Spontaninfektionen gemacht werden, höher geschätzt werden als die Resultate der Tierexperimente.

Natürliche Rassenresistenz.

Die Erfahrungen der Tierzüchter beweisen, dass im Tierreiche sich mitunter eine variable Rassenresistenz gegenüber Spontanerkrankungen bemerkbar machen kann oder richtiger gesagt, dass einzelne Tierrassen für

gewisse Infektionen eine erhöhte Disposition zeigen. So sind die Yorkshireschweine gegen den Rotlauf resistenter, die edleren Rindviehrassen mehr zur Tuberkulose disponiert. Auch bei künstlichen Infektionen sind solche Beobachtungen gemacht worden. Mit großen Mengen von Tuberkelbazillenkultur intravenös und intraperitoneal geimpfte Büffelkälber gaben einen vollkommen normalen Schlachtbefund, während andere zur Kontrolle geimpfte Kälber starke Veränderungen aufwiesen (Prettner[5]). Bei solchen Befunden ist natürlich auch die verschiedene Ernährungsweise der betreffenden Rassen in Betracht zu ziehen (Stallfütterung), die auch für die Differenzen in der Resistenz der verschiedenen Mäuserassen gegen Rotz und M. tetragenus in Betracht kommen dürfte.

Viel weniger klar, wie bei den Tieren, liegen die Befunde bezüglich der Rassenresistenz naturgemäß beim Menschen.

Je mehr der Verkehr nach fernen Ländern erleichtert wurde und mit der europäischen Kolonisation auch gut beobachtende europäische Aerzte sich auf längere Zeit in solchen Gebieten ansiedelten, um so mehr ist auch der Glaube geschwunden, dass einzelne Menschenrassen eine absolute Immunität gegen bestimmte menschliche Infektionskrankheiten besitzen. Die älteren Ansichten über diese Frage, wie sie in Hirschs trefflicher historisch-geographischer Pathologie verzeichnet sind, haben mehr und mehr eine Klärung erfahren und immer deutlicher tritt es zu Tage, dass in wohl fast allen Fällen, wo man eine absolute Rassenimmunität angenommen hatte, nur eine relativ geringe Disposition oder große Resistenz besteht, dass sie mitunter auch in teilweise erworbener Immunität ihre Erklärung findet. Vielfach ist es auch nur die mangelnde Infektionsmöglichkeit gewesen, die eine solche Immunität vortäuschte.

Da diese Fragen fortwährend durch neue zuverlässige Berichte der Kolonialärzte Klärung erfahren, so erscheint es kaum lohnend, auf die älteren Angaben, die meist jetzt als wichtig betrachtete Punkte außer acht gelassen haben, des näheren einzugehen.

Bemerkenswert ist namentlich, wie die Ansichten sich in Bezug auf die Immunität der farbigen Rassen gegen die Syphilis geändert haben. Während Livingstone noch urteilt, dass im rein afrikanischen Blut die Syphilis nicht hafte, sagt Fritsch schon: »Syphilis ist selten und tritt im Betschuanenlande nur in sehr vereinzelten Fällen auf, die meist von der Kolonie her eingeschleppt werden; doch ist das Material hinlänglich, um Livingstones Behauptung zu widerlegen«. Die neueren Berichte aber, wie sie Mense[7] z. B. zusammengestellt hat, lassen deutlich erkennen, dass die »Träger der Kultur mit dem sie begleitenden Tross den neu erschlossenen Ländern neben den Gaben der Civilisation auch den Fluch der Syphilis und venerischen Krankheiten bringen«. Selbst im Kongostaat, aber vor allem auch in den Küstenkolonieen breitet sich die Syphilis nach Maßgabe des Eindringens der Europäer unter den Schwarzen aus. Es war also nur der Mangel an Infektionsgelegenheit, der die afrikanische Rasse als immun erscheinen ließ. So sagt denn auch Lesser, dass weder Rasse noch Klima einen Unterschied in der Empfänglichkeit für das Syphilisgift bedingen.

In anderen Fällen, in denen beim Ausbruch einer Epidemie von mehreren in derselben Lokalität lebenden Rassen die eine sich als fast gar nicht betroffen erweist, während aus der anderen große Todesziffern gemeldet werden, ist es leicht, diese scheinbare Rassenimmunität auf

die verschiedene Lebenshaltung in Bezug auf Reinlichkeit, Sitten und Gebräuche zurückzuführen. Das gilt insbesondere von denjenigen Infektionskrankheiten, die vorwiegend die ärmeren Bevölkerungsklassen treffen. So führt schon HIRSCH die Thatsache, dass in außereuropäischen Ländern der europäische Teil der Bevölkerung meist bei Pestepidemieen, sowie vom Rückfallfieber verschont bleibt, auf die besseren hygienischen Verhältnisse zurück, unter denen auch in den Tropen die Europäer gegenüber den materiell meist schlechter gestellten Eingeborenen leben. Thatsächlich erkranken auch nach meinen Beobachtungen von den wohlhabenden Hindus wenige an Pest und die Parsis sind gleichfalls in viel geringerem Maße befallen, weil sie durchschnittlich unter weit besseren materiellen Bedingungen leben wie die Hindus und Mohammedaner in Indien. Auch bei Choleraepidemieen kann man ähnliche Beobachtungen machen. So starben im Jahre 1892 in Astrachan auffallend wenig Armenier an Cholera. Es war leicht für mich festzustellen, dass die armenische Bevölkerung sich durchschnittlich in viel günstigerer materieller Lage befand, wie etwa die tartarische. Schließlich sei auch noch auf die relativ geringe Zahl der Tuberkuloseerkrankungen unter den westeuropäischen Juden hingewiesen. Dass es sich auch hier nicht um eine Rasseneigentümlichkeit, sondern um materielle und hygienische Verhältnisse handelt, wird durch die Häufigkeit bewiesen, mit der die Tuberkulose unter dem jüdischen Proletariat des Großherzogtums Polen, Galiziens u. s. w. auftritt. Freilich sind nicht nur immer gerade materielle Verhältnisse maßgebend. In wenig kultivierten Ländern, in denen mehrere Rassen nebeneinander leben, sind häufig die Sitten und Gebräuche der einzelnen Rassen so verschieden, dass auch daraus Unterschiede in hygienischer Beziehung resultieren können, die um so schärfer in Erscheinung treten, als durch die religiösen Differenzen eine Mischung der Rassen fast völlig verhindert wird. Wenn man z. B. Unterschiede in der Ausbreitung der Lepra unter Kabylen und Arabern (HIRSCH) findet, so ist es noch nicht ohne weiteres gerechtfertigt, hier die Rasse als das Maßgebende anzusehen. Die Kabylen wohnen gesondert, oft auch in höheren Lagen, und ein Blick in ein Kabylenhaus lehrt die Verschiedenheit der Bauart, ihrer Lebensweise, Ehegewohnheiten u. s. w. gegenüber den Arabern. Gerade die religiösen Gegensätze bewirken vielfach einen völligen Abschluss der einen Rasse von der anderen, so dass selbst Gegenstände, Nahrungsmittel, die von einem Angehörigen der einen Rasse berührt wurden, den Andersgläubigen als unrein gelten. So ist es leicht erklärlich, dass mitunter von stark kontagiösen Krankheiten die eine Rasse schwer zu leiden hat, während die eben nur *scheinbar* mit ihr eng zusammenlebende andere verschont bleibt. Zu derartigen Beobachtungen bietet sich gerade in Britisch-Ostindien, wo selbst die Kastenunterschiede noch vielfach streng aufrechterhalten werden, reiche Gelegenheit.

Auch durch erworbene Immunität kann eine natürliche Rassenimmunität vorgetäuscht werden. Namentlich bei der Malaria ist man früher vielfach in den Irrtum verfallen, bei der äthiopischen Rasse eine wenigstens relativ große Resistenz anzunehmen. Schon HIRSCH hat demgegenüber darauf hingewiesen, dass unter den Negerkindern Erkrankungen und Todesfälle häufig sind. Die Berichte der neuesten Malariaforscher, ROBERT KOCHS u. a., bestätigen diese Angaben und lassen uns die hohe Resistenz der erwachsenen eingeborenen Bevölkerung als eine erworbene Immunität auffassen. Aehnlich dürfte es mit der Resistenz der eingeborenen Bevölkerung in Gelbfiebergegenden stehen.

Auch hier scheint es sich meist um eine durch einmaliges Ueberstehen der Erkrankung erworbene Immunität zu handeln. Dabei braucht keineswegs immer eine stark ausgesprochene Erkrankung mit auffallenden Symptomen vorangegangen zu sein: es ist sehr wohl möglich, dass namentlich Kinder, die einen Rest ererbten Immunität besitzen können, nur ganz leicht betroffen werden.

Ueberhaupt ist ja die Erscheinung, dass Infektionskrankheiten, die längere Zeit in großer Ausdehnung in einem Lande geherrscht haben, allmählich bei den Eingeborenen einen milderen Charakter annehmen, keine seltene. Schon in den einzelnen Choleraepidemieen, in denen die Mortalitätsprozente allmählich sinken, tritt sie in Erscheinung. Aber auch die Syphilis, die bei ihrem ersten Auftreten in Deutschland einen geradezu epidemisch verheerenden Charakter hatte, ist allmählich in Bezug auf die Schwere der einzelnen Erkrankungsformen milder geworden und ROTHSCHUH[5] führt die Kürze und Milde, mit welcher die Syphilis in Nicaragua sich bei den infizierten Personen äußert, vor allem auf die starke Ausbreitung der Krankheit dortselbst und die daraus resultierende Durchseuchung, (zum geringeren Teile vielleicht auf das trockene, heiße Klima) zurück. Auch in solchen Fällen kann eben wahrscheinlich eine teilweise, ererbte oder erworbene Immunität eine Abkürzung und milderen Verlauf der Erkrankung bedingen.

Mit diesen Erörterungen soll natürlich nicht gesagt sein, dass nicht auch bei der Species hominum, wenn auch keine absolute Immunität, so doch Unterschiede in Bezug auf die Resistenz einzelner Rassen gegen bestimmte Infektionskrankheiten vorhanden sein können. Die klimatischen Faktoren, welche die Ausbreitung der Infektionskrankheiten durch direkte Einwirkung auf die Lebensbedingungen der Infektionserreger beeinflussen können, werden natürlich auch indirekt durch ihren Einfluss auf die körperliche Ausbildung der einzelnen Rassen wirksam werden. Aber das vorliegende Material erscheint noch nicht genügend geklärt, um auch die Frage von den Ursachen der verschiedenen Rassenresistenz oder -disposition eingehend zu erörtern.

Wenn BUCHNER im Jahre 1889 die These aufgestellt hat, dass im Verkehr der Europäer mit den farbigen Rassen die ersteren mehr durch die ektogenen Infektionsstoffe, die letzteren mehr durch die endogenen Infektionskrankheiten gefährdet seien, so wird man diesem Satz zwar im allgemeinen zustimmen können, aber zugleich im Auge behalten müssen, dass auch hier die Rassendisposition nicht das bestimmende Moment zu sein braucht: gerade gegen die endogenen Infektionskrankheiten (Recurrens u. s. w.) können wir uns durch individuelle Hygiene schützen, während wir für die Abwehr der ektogenen Infektionskrankheiten meist auf öffentliche sanitäre Maßregeln angewiesen sind, wie sie in den meisten Ländern, wo Europäer unter einer Mehrheit von Farbigen leben, nur schwer durchführbar sind.

Individuelle natürliche Resistenz.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die natürliche Resistenz von Individuen der gleichen Species großen Differenzen unterliegt. Wir sehen dieselben allerdings bei einzelnen Species weniger deutlich hervortreten, wie bei anderen. Impft man z. B. eine Anzahl von Meerschweinchen mit der gleichen, durch einmaligen Versuch als tödlich

erprobten Dosis einer nicht sehr virulenten Milzbrandkultur, so erliegen sie ausnahmslos und fast zur gleichen Zeit der Infektion. Verfährt man in gleicher Weise mit einer Reihe von Kaninchen, so tritt die verschiedene individuelle Resistenz zum mindesten darin in Erscheinung, dass sich der Tod bei einzelnen Tieren um mehrere Tage verzögert, es können aber unter Umständen auch geimpfte Tiere am Leben bleiben. Vielleicht am ausgesprochensten sind die individuellen Differenzen der natürlichen Resistenz aber beim Menschen. Wenn wir hier auch über kein experimentelles Material verfügen, so darf uns dieser Umstand doch nicht abhalten, solche Unterschiede und damit den Dispositionsbegriff, der ja eigentlich nur das Positiv zu dem Negativ: Resistenz darstellt, anzuerkennen.

Es dürfte schwerlich erfahrene Kliniker geben, die bei gewissen Krankheiten nicht die Wichtigkeit einer individuellen Disposition, wenn auch nur für den Ablauf der bereits eingetretenen Infektion, leugnen würden. Denn gerade die Vielgestaltigkeit der klinischen Krankheitbilder muss schon zu einer solchen Betrachtungsweise hinlenken. Der schwere oder leichte Verlauf einer Infektion ist sicherlich nicht nur durch die Virulenz des Erregers bedingt, sondern auch durch die individuelle Resistenz des Infizierten, die freilich auch mitunter einem Reste erworbener Immunität ihren Ursprung verdanken kann.*) Die Hausinfektionen des Wartepersonals geben überdies dem Kliniker Gelegenheit zu Beobachtungen über die Verschiedenheit der Resistenz einer Reihe von Individuen, welche der gleichen Infektionsmöglichkeit, dem gleichen infizierenden Agens ausgesetzt sind. Auch der pathologische Anatom wird wohl immer geneigt sein, der Disposition eine gewisse Bedeutung für den Eintritt und Ablauf der Infektionen beizumessen: schon das verschiedene Verhalten des Personals in pathologischen Instituten gegenüber den septischen Infektionen, das nicht immer etwa nur durch stärkere oder geringere Neigung zur Reinlichkeit zu erklären ist, weist ihn auf die Wichtigkeit der Disposition hin. Gegner des Dispositionsbegriffes findet man eigentlich hauptsächlich in den Reihen der Bakteriologen, die bei ihren Tierexperimenten allerdings nicht allzu häufig Gelegenheit haben, eine verschiedene Resistenz der Individuen zu beobachten. Fast einem »Fütterungsexperimente am Menschen« gleichzustellen sind die Masseninfektionen, die wiederholentlich nach Fleischgenuss eingetreten sind. Wenn natürlich auch bei solchen Ereignissen Zufälle nicht ausgeschlossen sind, so weist doch der bei den einzelnen Individuen trotz annähernd gleicher Infektionsmöglichkeit ganz verschieden auftretende Infektionserfolg auf differente Disposition hin: eine ganze Anzahl von Personen kann unter schweren Erscheinungen erkranken, eine zweite Reihe zeigt nur leichte, eine dritte überhaupt keine Symptome.

Wenn sonach auch die ärztliche Erfahrung für die Existenz einer Disposition, bezw. einer natürlichen Resistenz verschiedenen Grades spricht, so sind die Grundlagen der Disposition bez. natürlichen Resistenz noch durchaus nicht völlig geklärt. Nur das eine dürfen wir als feststehend erachten, dass es eine einheitliche Ursache, die allen diesen Erscheinungen zu Grunde liegt, nicht giebt. Wir müssen zunächst unter-

*) Dabei soll zugegeben werden, dass die individuelle Resistenz um so mehr in den Hintergrund tritt, je größer die Virulenz des Krankheitserregers ist. Darauf weisen z. B. die Beobachtungen SOBERNHEIMS[10] über den Erfolg der Milzbrandinfektion hin.

scheiden zwischen: 1. lokaler Disposition bezw. verminderter Resistenz gewissen Infektionen gegenüber; 2. allgemeiner natürlicher Resistenz. Die lokale Disposition deckt sich im wesentlichen mit dem, was man auch als Locus minoris resistentiae bezeichnet hat. Sie wird in vielen Fällen auf rein anatomischer Basis beruhen können, vielleicht auch in Sekretionsanomalieen der Drüsen, welche in die mit Schleimhäuten ausgekleideten Körperhöhlen münden, begründet sein.

Für die Tuberkulose hat man im anatomischen Bau des Brustkorbes und der Lungen solche Momente finden zu können geglaubt. So hat neuerdings wieder FREUND[11] eine von ihm schon 1859 hervorgehobene Thoraxanomalie, Stenose der oberen Apertur durch Verkürzung des ersten Rippenknorpels, als disponierendes Moment für die Phthise bezeichnet, während BIRCH-HIRSCHFELD in dem eigentümlichen Aufbau der Bronchialäste ein solches zu sehen geneigt war, SCHMORL in einer Rinnenbildung an der hinteren Peripherie der Lungenspitze.

Unter allgemeiner natürlicher Resistenz ist die Fähigkeit des Organismus zu verstehen, Mikroorganismen, welche von den Schleimhäuten oder der Haut in die Blutbahn eindringen, zu vernichten oder eine bereits bestehende Infektion zu lokalisieren bezw. zur Heilung zu bringen. Der herabgesetzten allgemeinen Resistenz würde der Begriff einer allgemeinen Disposition entsprechen, über welche in dem Abschnitt »Herabsetzung der allgemeinen Resistenz« das wenige, was über diesen Gegenstand bekannt ist, gesagt werden soll. Der Ausdruck »allgemein« ist hier in dem Sinne gewählt worden, dass die so bezeichnete Widerstandsfähigkeit bei allen Individuen aller Species zum Ausdruck kommt, wenn auch in individuell sehr verschiedenem Grade und nicht gleichmäßig allen Infektionen gegenüber, und somit die verbreitetste Grundlage für den Schutz des tierischen Organismus gegen Allgemeininfektionen bildet. Sie ist aber keineswegs immer als der ausschlaggebende Faktor der Immunität einer bestimmten Species gegen bestimmte Infektionen zu betrachten und deshalb ist, wie schon erwähnt, die Speciesimmunität von der individuellen Immunität zu trennen.

Die allgemeine natürliche Resistenz hat die gleiche Bedeutung für den Schutz des tierischen Organismus, wie die numerische Stärke einer Armee für die Verteidigung eines Landes. Die Speciesimmunität ist dem Schutze vergleichbar, welcher einzelnen Plätzen des Landes durch ihre besondere geographische Lage, durch klimatische Faktoren verliehen ist und sie von der numerischen Stärke ihrer Verteidigungstruppen fast unabhängig macht. Es handelt sich also hier um Ausnahmefälle. Im allgemeinen aber wird auch der Schutz, den der einzelne Bewohner eines Landes genießt, der numerischen Stärke der Verteidigungstruppen parallel laufen und wie Truppenverschiebungen dieses Verhältnis günstig oder ungünstig beeinflussen können, so wird auch eine Hebung oder Minderung der Faktoren, welche die Grundlage der allgemeinen Resistenz bilden, auf die individuelle Resistenz einwirken müssen: die individuelle Resistenz beruht also, wenn auch nicht ausschließlich, auf den gleichen Faktoren, wie die allgemeine Resistenz aller Species.

Zur Begründung der Differenzen in der Speciesresistenz kann man sich auf Stoffwechselvorgänge berufen, die zu einer verschiedenen chemischen und biologischen Zusammensetzung der Körpersäfte und Zellen führen, welche nicht ohne Einfluss auf die Vermehrung eingedrungener Infektionserreger sein kann. Für die Differenzen in der

natürlichen individuellen Resistenz ist diese Erklärung nur in sehr beschränktem Maße verwertbar. Sie gilt allenfalls noch da, wo die Infektionserreger in Körperhöhlen, auf Schleimhäuten mit Sekreten in Berührung kommen, die auch bei den einzelnen Individuen der gleichen Species in ihrer Zusammensetzung sehr schwanken können. Wo aber die Infektionserreger durch Verletzungen u. s. w. direkt in die Blutbahn eindringen, wird man kaum große chemische Differenzen in der Zusammensetzung des Blutes, das bei allen Angehörigen der gleichen Species eine sehr gleichmäßige Zusammensetzung zeigt, zur Erklärung heranziehen können, sondern vielmehr auf biologische Faktoren zurückgreifen müssen, wie sie nachstehend erörtert werden sollen.

Die Grundlagen der allgemeinen natürlichen Bakterienresistenz.

1. Die historische Entwicklung der Lehre von der baktericiden Wirkung der Körpersäfte.

Die Beobachtungen über den großen Keimgehalt der äußeren Haut und aller mit der Außenwelt kommunizierenden Körperhöhlen, über den Keimgehalt des Luftstaubes u. s. w. mussten schon frühzeitig die Frage anregen, wie sich der menschliche Organismus den Mikroorganismen gegenüber, die durch eine Verletzung der Oberhaut und Schleimhäute eindringen, verhält. Die Gefahr, dass eine solche stattfindet, besteht täglich und stündlich. Schon der einfache Kauakt kann zu Verletzungen führen.

Und doch wissen wir nicht nur aus alten Beobachtungen von van den Brocks[12] und Meissners, sondern auch aus den exakten bakteriologischen Untersuchungen Hausers[13] und Zahns[14], dass weder die Gewebe der inneren Körperorgane, soweit sie nicht direkt mit der Außenwelt kommunizieren, noch das Blut lebende Bakterienkeime enthält. Aber schon kurze Zeit nach dem Tode dringen von den Körperhöhlen aus die Bakterien ein und der Fäulnisprozess beginnt. Damit ist eigentlich schon erwiesen, dass zur Erklärung dieses Rätsels nicht etwa die grob chemische Zusammensetzung der Körpersäfte oder Zellen herangezogen werden kann. Denn in diesem Sinne treten auch nach dem Tode nur unbedeutende Aenderungen ein.

Es lag also nahe, an biologische Faktoren zu denken. Nägeli suchte zuerst dieser Annahme Ausdruck zu geben, indem er von einem Konkurrenzkampf zwischen Bakterien und Körperzellen sprach, bei dem je nach den gegebenen Bedingungen die eine oder andere Partei das Uebergewicht erlangt, eine Ansicht, die zunächst nicht allzu viele Anhänger — nur Nencki hat sich für dieselbe entschieden ausgesprochen — fand, und die auch zu botanisch gehalten war — die Zellen sollten sich gegenseitig die Nahrungsstoffe wegnehmen — als dass sie den denkenden Mediziner befriedigen konnte. Das Rätsel wurde eigentlich nur größer, als man im Beginne der bakteriologischen Aera sah, dass in großen Mengen in das Blut eingespritzte Bakterien pathogener und nicht pathogener Art schon nach wenigen Stunden verschwinden, ohne dass sie etwa durch die Nieren ausgeschieden werden (Fodor[15], Wyssokowitsch[16]). Die Aufklärung, die Wyssokowitsch gab, dass die verschwundenen Bakterien sich teils abgestorben (nicht pathogene), teils

lebend (pathogene) in den Organen wiederfinden, konnte wenig befriedigen, denn es lagen schon Beobachtungen vor, welche darauf hinwiesen, dass das Blut einen schädigenden Einfluss auf die Mikroorganismen besitzt. TRAUBE & GSCHEIDLEN[17] hatten festgestellt, dass nicht nur Kaninchen, die Faulflüssigkeit injiziert erhalten hatten, am Leben blieben, sondern dass auch das Blut solcher Tiere bei sorgfältiger Aufbewahrung nicht faule, und darin hatten sie den — allerdings nicht vollgiltigen — Beweis gesehen, dass die injizierten Bakterien innerhalb des Blutes zu Grunde gehen. L. LANDAU[18] konnte nachweisen, dass selbst das Blut von Kranken mit schwerer allgemeiner Sepsis nicht faule und wahrscheinlich erst kurz ante mortem bakterienhaltig sei. GROHMANN[19] hatte bei seinen Studien über den Gerinnungsvorgang eine schädigende Wirkung des Blutes auf Bakterien beobachtet, die er mit dem Gerinnungsvorgang selbst in Beziehungen zu bringen suchte. Aber die erste, einigermaßen genaue Beobachtung über die baktericide Wirkung des extravaskulären Blutes wurde von FODOR[20] gegeben, der im Herzblut frisch getöteter Tiere Milzbrandbazillen zu Grunde gehen sah. Seine Versuche mussten aber, weil das Blut nachträglich koagulierte und somit in den Coagula eingeschlossene Bakterien eine Abnahme vortäuschen konnten, noch als nicht ganz zuverlässig bezeichnet werden. Es war daher äußerst wertvoll, als NUTTALL[21] auf FLÜGGES Anregung den ersten völlig exakten Beweis für die Existenz solcher baktericider Stoffe im defibrinierten Blute, pleuritischen Exsudat, Humor aqueus, Liqu. pericardii liefern konnte, indem er Milzbrandbazillen, Bac. subtilis, Bac. megaterium, Staphyl. pyog. aur. in den von Kaninchen, Mäusen, Hammeln, Menschen, Hunden und Tauben gewonnenen Körpersäften zu Grunde gehen sah. NUTTALL machte auch schon die Beobachtung, dass die baktericide Wirkung des Blutes durch längeres Erhitzen auf 55° aufgehoben wird. Die weitere Entwickelung der Lehre von der baktericiden Wirkung der Körpersäfte ist im wesentlichen mit dem Namen HANS BUCHNERS und seiner Schüler verbunden. Denn die fast gleichzeitig mit der ersten Arbeit BUCHNERS[22] erschienenen Untersuchungen NISSENS[23] brachten nur im wesentlichen ausgedehntere Versuche in derselben Richtung, wie sie schon NUTTALL gegeben hatte. Neu und wichtig war in NISSENS Untersuchungen vor allem der Nachweis, dass auch das Peptonblut baktericide Wirkungen aufweist, dass ferner eine übermäßig große Menge von Bakterien, sei sie dem extravaskulären Blute beigemischt oder noch während des Lebens in den Kreislauf eingeführt, die keimtötende Wirkung des Blutes erschöpft. BUCHNER konnte zunächst diese beiden Thatsachen, wie die früheren Ergebnisse NUTTALLS bestätigen. Aber von entscheidender Wichtigkeit war der Nachweis BUCHNERS, dass auch das zellfreie Serum bakterienvernichtende Eigenschaften besitzt, nachdem durch die früheren Untersucher nur die Wirkung des zellhaltigen Blutes und eine schwache Wirkung des Humor aqueus bewiesen war. BUCHNERS Untersuchungen in den nächsten Jahren lieferten die weiteren wichtigen Aufklärungen über die Eigenschaften dieser baktericiden Körper, die er einige Jahre später als Alexine (von ἀλέξειν abwehren) bezeichnete. Die nächsten Jahre (90—92) brachten eine große Reihe von Arbeiten, welche die Resultate von NUTTALL, NISSEN und BUCHNER zum großen Teil bestätigten. Hervorgehoben seien hier die Untersuchungen von BEHRING & NISSEN[24], die wertvolle Aufschlüsse über die Spezifität der Blutserumwirkung verschiedener Tiere gegenüber verschiedenen Bakterienarten geben, VON DE GIAXA und

GUARNIERI[25], die den Nachweis lieferten, dass auch innerhalb einer abgeschnürten Gefäßstrecke des lebenden Tieres die Bakterienvernichtung stattfindet. Ferner stellte TRIA[26] die keimtötende Wirkung des Muskelsaftes, auch nach Abstumpfung der sauren Reaktion, PRUDDEN[27] die von Ascites- und Hydrocelenflüssigkeit fest. STERN[28] konnte das baktericide Vermögen von Exsudaten und Transsudaten bestätigen. Der unzweifelhafte Zusammenhang der natürlichen Resistenz mit den Erscheinungen der Entzündung, dem Auftreten der Leukocyten und der Phagocytose, die inzwischen durch die Beobachtungen METSCHNIKOFFS und seiner Schüler festgestellt war (s. Litteratur in dem Abschnitt über »Phagocytose«), drängten dazu, eine Verbindung zwischen der Lehre von der Phagocytose und der Alexinwirkung herzustellen. Durch die Untersuchungen von HANKIN, KANTHAK, DENYS und seinen Schülern, sowie von BUCHNER, HAHN, A. WASSERMANN, SCHATTENFROH, LÖWIT und BAIL wurde sie darin gefunden, dass die Leukocyten imstande sind, baktericide Stoffe zu liefern. (Litteratur s. in dem Abschnitt über den »Ursprung der Alexine«.) Die schon von BUCHNER gemachten Beobachtungen über den Parallelismus zwischen baktericider und globulicider Wirkung des Blutserums fanden in neuester Zeit durch die Untersuchungen EHRLICHS und seiner Schüler weiteren Ausbau und führten zu dem Schlusse, dass die hämolytische und baktericide Wirkung jedenfalls viel komplizierter in ihrem Ablauf und ihrer Spezifität sind, als man auf Grund der BUCHNERschen Auffassung annehmen dürfte. (Litteratur s. in dem Abschnitt »über die Beziehungen der baktericiden zur globuliciden Wirkung«.)

2. Nachweis der Alexinwirkung.

Handelt es sich nur um den qualitativen Nachweis der Alexinwirkung von Blut oder Serum oder um die Demonstration desselben (z. B. für Vorlesungszwecke), so kann man das von PETTERSON[29] angegebene Verfahren benutzen. In ein Röhrchen mit verflüssigter 5proz. Gelatine wird eine gegen Alexine wenig widerstandsfähige Bakterienart z. B. Bac. typhi eingesät und möglichst gleichmäßig verteilt. Nach dem Erstarren wird auf die Gelatine circa 5 ccm des zu prüfenden Blutes oder Serums aufgeschichtet und das Röhrchen im Eisschrank aufbewahrt. Nach 1—3 Tagen wird das Röhrchen in Zimmertemperatur gebracht und nach dem Auswachsen der Kolonieen zeigt sich nun oben an der Gelatinegrenze eine 2—4 mm breite Schicht der Gelatine, welche durch Diffusion der Alexine frei von Kolonieen geblieben ist, während die darunter befindliche Gelatineschicht von Kolonieen völlig durchsetzt erscheint. (Diese Methode eignet sich übrigens auch zur Demonstration der hämolytischen Wirkungen.)

Zur quantitativen Bestimmung der Alexinwirkungen bedient man sich zweckmäßig der Plattenmethode, wie sie bereits von NUTTALL, NISSEN, BUCHNER u. a. angewandt worden ist. Selbstverständlich handelt es sich nur um die Gewinnung vergleichbarer, nicht absolut richtiger Resultate, die überhaupt mit unseren bakteriologischen Methoden nicht zu erzielen sind. Es ist also bei diesen Versuchen nur Gewicht darauf zu legen, dass das gleiche Verfahren während der einzelnen Versuchsreihen immer genau eingehalten wird. Das im BUCHNERschen Laboratorium übliche Verfahren war folgendes: Im allgemeinen werden je 2 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit in sterile Reagenzgläser verteilt. Wenn man die Wahl zwischen Blut und Serum hat, so bevorzugt

man das letztere, weil im Blut die Verteilung der Bakterien keine so gleichmäßige ist und leicht Nährstoffe aus den Blutkörperchen in das Plasma übergehen, welche die Wirkung der Alexine beeinträchtigen. Man thut gut stets mindestens 2 Proben der gleichen Zusammensetzung zur Kontrolle anzusetzen und ferner stets 1 oder 2 Proben der zu untersuchenden Flüssigkeiten, die durch halbstündiges Erhitzen im Wasserbade auf 55—60° inaktiviert wurden: gerade durch die Kontrolle kann man alle anderen Momente, die etwa keimtötend wirken könnten, ausschalten. In den inaktivierten Proben muss schon nach wenigen Stunden üppige Vermehrung eintreten.

Um festzustellen, ob das Blut, Serum u. s. w. keimtötend wirken, muss zunächst die Einsaat festgestellt werden. Man beschickt also sämtliche Röhrchen mit 1 Tropfen einer verdünnten 24stündigen Bouillonkultur der zu untersuchenden Bakterienart. Dabei muss man mit dem Grad der Verdünnung erheblich variieren, je nach der Species. Mitunter genügt 1 Tropfen einer 10fach verdünnten Kultur, um die Alexinwirkung schon zu erschöpfen. Nach gründlicher Durchmischung werden nun aus den Reagenzröhren Proben entnommen und zwar mittelst einer Platinöse. Dieselbe Oese kommt während des ganzen Versuchs zur Anwendung und wird immer bis zur gleichen Tiefe eingetaucht, weshalb man zweckmäßig die Oese durch Umbiegen und Umwickeln herstellt und bei der Umwickelung sich die Eintauchtiefe durch das leicht vorstehende Ende des Platindrahtes markiert. Zweckmäßig soll die Oese nicht mehr als 2—4 mg fassen, was durch Wägung der leeren und vollen Oese leicht zu kontrollieren ist. Die mit der Platinöse entnommenen Proben werden in verflüssigter Gelatine oder Agar verteilt, die Nährböden dann in Petrischalen von möglichst gleichem Durchmesser ausgegossen. Bei Bakterienarten, welche auf Gelatine wachsen, wird man diesem leichter zu handhabenden Nährboden immer den Vorzug geben. Für vergleichende Versuche ist es gleichgiltig, ob etwa auf dem Agar ein paar Keime mehr zur Entwickelung gelangen. Nach Entwickelung der Kolonieen werden diese in der üblichen Weise gezählt und die Resultate entweder direkt verzeichnet oder auf 1 ccm der zu prüfenden Blutart berechnet.*) Nach Entnahme der Aussaatprobe werden die Röhrchen zweckmäßig, um ein rasches Anwärmen zu bewirken, in ein Wasserbad von 37° gestellt und mit diesem in den Thermostaten bei 37°. Die Entnahme der weiteren Proben geschieht nach 2—3 Stunden, sowie nach 5—8 Stunden und 24 Stunden in der gleichen Weise, um die fortschreitende Wirkung des Blutes oder Serums zu kontrollieren. Der Höhepunkt der Wirkung tritt gewöhnlich nach 6—7 Stunden auf. Bleiben die Platten steril, so kontrolliert man die völlige Keimfreiheit der Blut- oder Serumproben noch dadurch, dass man circa 10 ccm sterile Bouillon auf die 2 ccm Probeflüssigkeit schichtet und die Mischung bei 37° aufbewahrt. Vor der Probeentnahme und auch während der Digestion bei 37° müssen die Röhrchen öfter geschüttelt werden, um eine gleichmäßige Verteilung der Keime zu bewirken, die sonst leicht sedimentieren. Sehr zweckmäßig ist es überhaupt, während des ganzen Versuches durch einen Schüttelapparat die Röhrchen im Thermostaten

---

*) Die Zählung der Kolonieen erfolgt am besten bei einer Zahl bis etwa 1000 pro Petrischale mittels der Wolffhügelschen Zählplatte, bei größerer Anzahl von Kolonieen mikroskopisch, wobei es im allgemeinen genügt, die Schale in 8 Sektoren zu teilen und je 4 Gesichtsfelder aus jedem Sektor zu zählen.

zu bewegen, wie aus den Resultaten von A. HEGELER[30] hervorgeht. Die Vorteile eines solchen Verfahrens liegen klar zu Tage: 1. werden durch Bewegung wahrscheinlich alle enzymatösen Wirkungen verstärkt (eigene Beobachtungen an Pepsin und Trypsin); 2. wird die Neigung der Bakterien, in Wuchsverbänden aneinanderzuhaften oder zu agglutinieren dadurch vermindert und somit werden durch die Bewegung Täuschungen vermieden, die sonst in Bezug auf die Verminderung der Keimzahl bei der Plattenmethode mitunter eintreten können.

3. Eigenschaften und Natur der Alexine.

Ein genaues Studium der Eigenschaften und Natur der Alexine wurde eigentlich erst durch den Nachweis BUCHNERS ermöglicht, dass auch das zellfreie Serum baktericide Eigenschaften besitzt. Dadurch war die Mitwirkung lebender oder toter Zellen in den nun folgenden Versuchen ausgeschlossen, die in früheren die genaue Erforschung beeinträchtigt hatte.

Die wichtigsten Beobachtungen, die BUCHNER[31] u. a. bezüglich der Eigenschaften der Alexine machen konnte, sind folgende:

1. Verhalten gegen Temperatureinwirkungen. Durch Gefrieren und Wiederauftauen wird die Serumwirkung nicht vernichtet, während das baktericide Vermögen des Blutes dadurch verschwindet: der nährende Einfluss der gelösten Blutzellen-Bestandteile paralysiert hier den tötenden Einfluss des Blutes. Bei kühler Aufbewahrung bleibt das Serum oft wochenlang noch wirksam, wenn auch allmählich eine Abschwächung eintritt. Die Wirkung hält sich ziemlich unverändert bei einer 20stündigen Erwärmung des Serums auf 37,5—37,8°C, wird stark geschwächt durch 20stündiges Erwärmen auf 44,8—45,6° und völlig vernichtet durch 6stündiges Erwärmen auf 50—51,5° oder halbstündiges auf 55°. Es ist aber zu bemerken, dass diese Temperaturangaben eigentlich nur für den untersuchten Fall: Kaninchenserum-Typhusbazillen zutreffen. Wenn auch die Angabe von WALZ[32], dass Kaninchenserum gegen Milzbrandbazillen auch nach dem Erhitzen auf 55° baktericid bleibt, nicht ganz richtig ist, weil meist doch eine leichte Abschwächung eintritt, so ist doch zuzugeben, dass die Wirkung alexinhaltiger Flüssigkeiten, auch Exsudate nicht immer völlig durch Erwärmen auf 55° erlischt. Diese Erscheinung hat aber durchaus nichts Befremdliches, denn wir haben ja nie reine Alexinlösungen vor uns und somit ist der baktericide Einfluss anderer im Serum befindlicher hitzebeständiger Substanzen nicht ohne weiteres auszuschließen. Für die Wirkung des inaktiven Kaninchenserums auf Milzbrandbazillen kann daher sehr wohl die Alkaleszenz des Serums in Betracht kommen, wie PANE[33] festgestellt hat, ohne dass dieser Faktor anderen Bakterienarten gegenüber ins Gewicht fällt. Wir müssen eben nur daran festhalten, dass derjenige Teil der Serumwirkung, der beim Erhitzen auf 55° vernichtet wird, auf Rechnung der Alexine zu setzen ist. Diese Eigenschaft bildet das wesentliche Charakteristikum der Alexine, die durch diese Temperaturreaktion mangels anderer Kriterien vorläufig nur zu charakterisieren sind, ähnlich wie KÜHNE die verschiedenen Albumosen

durch Fällungsreaktionen zu charakterisieren suchte, ohne eine vollkommen glatte Trennung für alle Fälle zu erreichen.

2. Gegen Lichtwirkung sind die Alexine sehr empfindlich, so dass im direkten Sonnenlicht das Serum schon nach wenigen Stunden unwirksam werden kann (Buchner).
3. Unterstützt wird die Lichtwirkung durch den Zutritt von Sauerstoff, der aber an sich nicht direkt zerstörend auf die Alexine wirkt.
4. Die Alexine verschiedener Tierspecies können sich gegenseitig vernichten (Hunde-Kaninchenserum).
5. Die Alexine werden durch Kontakt mit lebenden Bakterien und deren Zersetzungsstoffen vernichtet (daher die Wirkung einer größeren Aussaat).
6. Die baktericide Wirkung der Alexine wird nicht durch Pepsinverdauung, nicht durch Neutralisieren des Serums mit Essigsäure und Schwefelsäure aufgehoben. Die Reaktion des Serums kann also im allgemeinen bei seiner labilen baktericiden Wirkung keine entscheidende Rolle spielen. Nach Lingelsheim[34] hebt allerdings die Neutralisation des Serums die Wirkung für Milzbrandbazillen auf.
7. Die Evakuation des Serums, also die Entfernung der gelösten Gase, auch der Kohlensäure, sowie die Evakuation nach Neutralisation des Serums vernichten die Serumwirkung nicht. Damit ist auch die von Behring für das Rattenserum aufgestellte Hypothese hinfällig, dass die im Serum gelöste Kohlensäure von wesentlicher Bedeutung sei.
8. Die Wirkung des Serums erlischt bei der Verdünnung mit dem 12fachen Volumen Wasser, bleibt erhalten bei gleicher Verdünnung mit alkalischer Kochsalzlösung. Sie erlischt ferner bei der Dialyse gegen destilliertes Wasser, bleibt erhalten bei der Dialyse gegen physiologische Kochsalzlösung. Außer Kochsalz können auch verschiedene andere Salze, so Kalium-, Lithium-, Ammoniumchlorid, Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Magnesiumsulfat die gleiche Funktion im Serum ausüben.
9. Die vernichtende Wirkung der Erhitzung auf 55° kann paralysiert werden durch Salzzusatz. Die günstigste konservierende Wirkung für Hundeserum ergab ein Zusatz des gleichen Volumens 8proz. Ammonsulfat- oder 28,4proz. Natriumsulfatlösung. Natriumchloridlösung wirkt in äquivalenten Mengen wesentlich schwächer konservierend, noch schwächer die Nitrate. Entscheidend für die Resistenzerhöhung ist nicht nur die in der Raumeinheit vorhandene Menge von Salzmolekülen, sondern auch das Verhältnis zur Menge der gleichzeitig anwesenden Serumteilchen. Die konservierende Wirkung der Salzzusätze fällt demnach zusammen mit der wasseranziehenden Wirkung, die nach Hofmeister bei den Sulfaten am stärksten, bei den Nitraten am geringsten, bei Chloriden eine mittlere ist.
10. Durch 90proz. Natriumsulfatlösung erhält man aus Hundeserum einen Niederschlag, der bei 70° getrocknet und in Wasser wieder aufgelöst sich als wirksam erweist.
11. In trockenem Zustande ertragen die Alexine wesentlich höhere Hitzegrade, ohne ihre Aktivität zu verlieren.

Alle diese Feststellungen lassen die Annahme BUCHNERS, dass die Alexine den Eiweißkörpern und zwar den labilen angehören, als gerechtfertigt erscheinen. Die Empfindlichkeit gegen Temperatureinflüsse, die Fällbarkeit durch Salze, die Resistenzerhöhung durch Salzusatz, die Abhängigkeit der Wirkung vom Salzgehalt des Mediums, alles das sind Erscheinungen, die auf die enge Verknüpfung der Alexine mit dem lebenden Eiweiß, d. h. dem Protoplasma der Zelle hinweisen. Das Salzbedürfnis ist, wie BUCHNER hervorhebt, in Parallele zu stellen mit dem Salzbedürfnis des Gesammtorganismus, der im Hungerzustand (BIDDER und SCHMIDT, BISCHOFF, C. VOIT) seinen Salzgehalt mit großer Zähigkeit festhält, und der bei salzarmer Nahrung eine erhebliche Schädigung seiner Funktionen erfährt, sobald der Verlust an Salzen über eine gewisse Grenze hinausgeht, die von dem normalen Gehalt nicht weit abliegt (FORSTER, C. VOIT). Die konservierende Wirkung der großen Zusätze wasserentziehender Salze besteht auch für andere labile Zellsubstanzen. So können das Invertin, Diphtherietoxin, Tetanustoxin gegen den Einfluss der Erhitzung durch die gleichen Salzzusätze resistenter gemacht werden. Mit diesen Körpern haben die Alexine ferner gemeinsam die Resistenz bei Erhitzung in trockenem Zustande. Es lag nahe, einen Schritt weiter zu gehen und die Alexine einfach unter die Enzyme einzureihen, wie das BUCHNER[35] 1899 gethan hat. Die Arbeiten der vorhergehenden Jahre hatten den Beweis erbracht, dass zwischen den Leukocyten und Alexinen enge Beziehungen bestehen und dass man in den Leukocyten mit großer Wahrscheinlichkeit die Hauptquelle der Alexine zu suchen hat (siehe den Abschnitt über die Herkunft der Alexine). Auf der anderen Seite liegen aber eine große Zahl von Beobachtungen vor, welche dafür sprechen, dass die Leukocyten Enzyme abzugeben imstande sind. Das Fibrinferment (A. SCHMIDT[36]) wird als ein Abkömmling der Leukocyten betrachtet. ROSSBACH[37] will in den Leukocyten eine Amylase, ACHALME[38] im Eiter Saponase, Kasease und ein dem Trypsin ähnliches Ferment gefunden haben. LEBER[39] hat nachgewiesen, dass der Hypopyoneiter, sowie der künstlich durch Terpentininjektionen erzeugte Gelatine verflüssigen und Fibrin verdauen. Damit stimmt überein, dass HOFMEISTER[40] im Eiter schon früher reichliche Mengen von Pepton nachweisen konnte, sowie STOLNIKOW[41], FILEHNE[42] und ESCHERICH[43] ein trypsinähnliches Enzym in eitrigen und gangränösen Sputis.

Dass die Leukocyten, wie alle Zellen des tierischen Organismus, Enzyme enthalten, dürfte nach den neueren Untersuchungen über die Autolyse (SALKOWSKI, BIONDI u. s. w.) und die Endoenzyme (HAHN, GERET, JACOBI u. s. w.) fraglos sein. Ebenso fraglos ist es nach den angeführten Untersuchungen, dass darunter ein proteolytisches Enzym sein muss. Ob aber die Alexine mit dem proteolytischen Enzym zu identifizieren sind, wie BUCHNER annimmt, und im besonderen mit dem proteolytischen Endoenzym der Leukocyten, wie METSCHNIKOFF meint, muss noch als fraglich erscheinen. Die Versuche, welche von LEBER und anderen angestellt wurden, um die proteolytische Wirkung des Eiters nachzuweisen, sind nie nach der Richtung hin ausgedehnt worden, dass auch gleichzeitig die labile baktericide Wirkung der betreffenden Eiterproben bewiesen wurde. Mir selbst ist es bei mehrfachen Versuchen nie geglückt, gleichzeitig eine Alexin- (d. h. durch Erhitzen auf 55° zerstörbare) und eine proteolytische Wirkung in denselben Eiterproben festzustellen. Proben von Eiter, der künstlich

erzeugt wurde, wirken, wenn auch nur einige Tage seit der Injektion vergangen sind, wohl leicht lösend auf Gelatine, aber zeigen nicht mehr eine ausgesprochen labile baktericide Wirkung. Mit den Leukocyten, die aus künstlich erzeugten Pleuraexsudaten gewonnen wurden und aus denen sich so leicht baktericide Stoffe extrahieren lassen, ist es mir niemals gelungen, eine proteolytische Wirkung nachzuweisen. Die BUCHNERschen Experimente mit Eiweißwürfeln, die in die Subcutis verbracht, nach 5 Tagen durch Leukocyteneinwanderung erweicht wurden, lassen, wie die früheren Experimente mit älterem Eiter, immer noch die Deutung zu, dass das Enzym aus abgestorbenen Leukocyten stammt. Dass aber beim Absterben der Leukocyten solche Enzyme frei werden müssen, ist ohne weiteres nach den Untersuchungen über die Autolyse tierischer Zellen zuzugeben. Es ist bisher nur festgestellt: 1. dass die Leukocyten im lebenden Zustande baktericide Stoffe abgeben können (TROMMSDORFF, LATSCHENKO siehe Abschnitt über die Herkunft der Alexine), 2. dass sie proteolytische Enzyme enthalten, nicht aber sicher, dass diese letzteren mit den Alexinen identisch sind. Der gleichzeitige Nachweis der proteolytischen und baktericiden Wirkung dürfte auch schwer zu führen sein. Die proteolytische Wirkung frischer Leukocyten ist nach meinen Erfahrungen keinesfalls eine so große, dass sie chemisch oder makroskopisch (Gelatinelösung) festgestellt werden könnte, und die mikroskopische Beobachtung über die Auflösung der Bakterien im Serum (z. B. Cholerabakterien im aktiven Hühnerserum, BERESTNEW[45]) ist nie ganz eindeutig und bleibt im physiologisch-chemischen Sinne für die Klassifizierung ungenügend. Damit soll keineswegs negiert werden, dass eine große Wahrscheinlichkeit für den Zusammenhang der Alexine und proteolytischen Enzyme der Leukocyten besteht, wie im Abschnitt über die Herkunft der Alexine ausführlicher dargelegt werden soll.

Es hat, weder in früherer Zeit, noch in neuester Zeit, an Versuchen gefehlt, die baktericide Wirkung des Blutes auch in wesentlich einfacherer Weise zu erklären. So hatte METSCHNIKOFF schon 1889[46] versucht, die schädliche Wirkung der höheren Konzentration des Serums gegenüber dem Nährmedium, aus dem die Bakterien in das Serum übertragen werden, zur Erklärung für den Untergang der Keime heranzuziehen. Die Bakterien sollten überhaupt bei Uebergang von einem Nährmedium in ein anderes leichter zu Grunde gehen. BUCHNER[47] konnte nachweisen, dass diese Erklärungen nicht zulässig sind. Hohe Konzentrationen von Zucker- und Peptonlösungen schädigen das Wachstum der Bakterien nicht, und selbst eine schroffe Aenderung im Nährsubstrat (Milzbrandbazillen aus Blut übertragen in 10proz. Rohrzucker- und Peptonlösung) vermag das Wachstum der Bakterien nicht aufzuhalten. Die Hypothese von der schädlichen Einwirkung des Nährmedienwechsels tauchte aber noch in verschiedener Form wieder auf. Eine ähnliche Behauptung von CHRISTMAS[48], der namentlich der im Serum enthaltenen Kohlensäure, ähnlich wie BEHRING, eine entscheidende Wichtigkeit zusprechen wollte, konnte KIONKA[49] durch seine Versuche widerlegen. In späterer und neuerer Zeit waren es insbesondere BAUMGARTEN[50] und seine Schüler JETTER[51], WALZ[52] und FINKH[53], sowie A. FISCHER[54], die das baktericide Vermögen des Serums durch den plasmolysierenden Einfluss der Mineralsalze im Serum bei gleichzeitigem Hungerzustand der Bakterien erklären wollten. Sobald die Bakterien in das Serum verbracht werden, machen sich nach FISCHER osmotische

Störungen bemerkbar, die zur Plasmolyse und Plasmoptyse (Platzen der Zellwand, Ausfließen oder Hervorschleudern des Protoplasmas) führen. Auch die Gelatineplattenmethode, die zum Nachweis der Alexinwirkung benutzt wird, soll noch dazu dienen, eine größerere Zahl von Bakterien zu vernichten. Die Thatsache, dass auf 55° erhitztes Serum nicht mehr baktericid wirkt, wird von BAUMGARTEN und WALZ so erklärt, dass beim Erhitzen den Bakterien zusagende Nährstoffe gebildet werden und die Plasmolyse sich bei günstigen Ernährungsbedingungen sehr viel rascher ausgleicht, wie bei Nahrungsmangel. Die Behauptung der BAUMGARTENschen Schule kann man als durch die experimentellen Untersuchungen der letzten Jahre, besonders durch die Versuche von A. WASSERMANN (s. unten), dass antialexinhaltiges Serum die Wirkung der Alexine im Tierkörper aufhebt, widerlegt betrachten. Dass die Plasmolyse keine Rolle spielt, konnte u. a. TROMMSDORFF[55] zeigen, der nachwies, dass in inaktiviertem Kaninchenserum längere Zeit vorgezüchtete Cholera- und Typhusbazillen beim Uebertragen in aktives Kaninchenserum gerade so abgetötet werden, als ob sie etwa vorher in Bouillon oder auf Agar vorgezüchtet worden wären. Damit war der Einfluss der Plasmolyse ausgeschlossen: denn der osmotische Druck ist im aktiven und inaktiven Serum der gleiche. Den Einfluss des Nahrungsmangels aber konnte A. HEGELER[56] dadurch ausschließen, dass er zunächst in inaktivem Serum vorkultivierte und zu diesen Proben nach kurzer Zeit dann aktives Serum zufügte. Auch in diesen Versuchen, wo durch Zusatz des aktiven Serums höchstens eine 2—4fache Verdünnung der im inaktiven Serum enthaltenen Nahrungsstoffe eintreten konnte, die erfahrungsgemäß nicht schädlich wirkt, wurden die Bakterien abgetötet. KLIMOFF[57] fand gleichfalls in seinen Versuchen, dass Typhusbakterien, die auf Serum vorgezüchtet waren, vom aktiven Kaninchenserum noch abgetötet werden, wenn demselben auch ein $^1/_2$% Pepton zugefügt wurde. Die gründlichste Widerlegung haben die Arbeiten FISCHERS und BAUMGARTENS aber wohl durch LINGELSHEIM[58] erfahren. LINGELSHEIM wies nach, dass die keimtötende Wirkung von 0,92proz. Kochsalzlösungen, wie sie FISCHER verwandt hatte, nur in Erscheinung tritt, wenn die Einsaat eine geringe ist; dagegen nicht bei starken Einsaaten, wo sie gegenüber dem baktericiden Vermögen des Serums eine minimale ist. Durch Erhöhung des Salzgehaltes wird das Serum auch nicht wirksamer, im Gegenteil, es verliert an Wirksamkeit. Dabei entfalten die Salzzusätze im Serum den vollen osmotischen Druck, wie vergleichende Gefrierpunktsbestimmungen ergaben: die Erniedrigung fällt bei Serum + 1% NaCl nicht geringer aus, wie bei 1,92proz. NaCl-Lösung (das Serum = 0,92proz. NaCl-Lösung). Alle diese Beobachtungen widerlegen die Behauptungen, welche einem Wechsel des Nährmediums, osmotischen Differenzen eine entscheidende Rolle für die bakteriicide Wirkung des Blutserums zuweisen wollen. Namentlich ist die von BAUMGARTEN behauptete Peptonbildung im auf 55° erhitzten Serum nicht als bewiesen anzusehen und sie würde auch, wie BUCHNER[59] hervorhebt, keinesfalls erklären, warum auch die globulicide Wirkung des Blutserums beim Erhitzen auf 55° erlischt, sowie dass das Serum auch bei der Aufbewahrung im Eisschrank und bei der Vermischung mit dem Serum einer fremden Tierspecies sein bakteriicides Vermögen verliert. In neuerer Zeit hat sich BAUMGARTEN[59a] durch den negativen Ausfall von Versuchen, welche Differenzen in der Gefrierpunktserniederung, elektrischen Leitfähigkeit, dem Reibungswiderstande von erhitztem und

nicht erhitztem Serum nachweisen sollten, überzeugen lassen, dass grobe chemische Veränderungen in dem Serum beim Erhitzen auf 55° nicht vor sich gehen. Er nimmt nunmehr an — wenigstens für die Hämolysine —, dass das Serum eine Veränderung der Zellmembran herbeiführe, deren Permeabilität ändere, eine Anschauung, die auch GRUBER[59b] zu teilen scheint, und für die baktericide Wirkung näher begründet.

Die Versuche von EMMERICH, TSUBOI, STEINMETZ & LÖW[60], welche einen chemischen Unterschied zwischen aktivem und inaktivem Eiweiß bezw. Serum dadurch konstatiert haben wollten, dass es ihnen gelang, inaktives Serum durch Alkalizusatz wieder baktericid zu machen, können als widerlegt gelten: nach BUCHNER[61] verliert ein solches, durch Alkalizusatz reaktiviertes Serum seine Wirksamkeit auch beim Erhitzen auf 55° nicht mehr.

Den gleichen Einwand kann man erheben gegen die Versuche von VAUGHAN & MC. CLINTOCK[62], die aus frischem Blutserum durch Pepsinverdauung ein keimtötend wirkendes Nukleïn isoliert haben wollen, welches sie für identisch mit der baktericiden Substanz halten. Wenn auch die baktericide Wirkung der Nukleïnsäure durch die Untersuchungen von H. & A. KOSSEL[63] als festgestellt erachtet werden kann und die der Nukleïne in stärkerer Konzentration wahrscheinlich ist, so ist doch nicht bewiesen, dass diese Wirkung bei halbstündigem Erhitzen auf 55° durch längere Aufbewahrung, Lichteinfluss verloren geht, wie das für die Alexine feststeht. Mir selbst ist es übrigens nicht gelungen, auch bei Verarbeitung sehr großer Serumquantitäten mehr als Spuren von organisch gebundenem Phosphor, der auf Nukleïngehalt hinweisen würde, festzustellen.

4. Die Beziehungen der baktericiden Wirkung des Blutserums zur globuliciden (hämolytischen). Biologische Konstitution der Alexine. Agglutinine des normalen Serums.

Schon aus den Arbeiten von CREITE, LANDOIS, PANUM, HAYEM wissen wir, dass das Serum einer Tierspecies die roten Blutkörperchen einer anderen Tierspecies abzutöten und aufzulösen vermag. DAREMBERG[64] hat zuerst, durch Beobachtungen BUCHNERS u. a. über die Temperaturempfindlichkeit der baktericiden Substanzen im Serum aufmerksam gemacht, nachgewiesen, dass auch die globuliciden Wirkungen durch Erhitzen des Serums auf 50—55° vernichtet werden. BUCHNER[65] stellte weiter fest, dass die globulicide und baktericide Wirkung in übereinstimmender Weise nicht nur durch hohe Temperaturen, sondern auch durch Licht, namentlich bei Sauerstoffgegenwart, durch Zumischung des Serums einer anderen Tierspecies herabgemindert bezw. aufgehoben werden. Die globulicide Aktion ist ferner ebenfalls quantitativen Verhältnissen unterworfen und ebenso wie die baktericide spezifischer Natur, insofern sie je nach Art des serumliefernden Tieres und der aufzulösenden Blutart variiert. Auch die weiteren Untersuchungen der nächsten Jahre haben im wesentlichen diesen Parallelismus zwischen baktericider und globulicider Aktion bestätigt, der trotzdem, abgesehen von den Arbeiten BUCHNERS und seiner Schüler, wenig Beachtung fand. Erst als die Untersuchungen von BORDET[66], BELFANTI & CARBONE[67], sowie von EHRLICH und seinen Schülern die hämolytischen Immunsera künstlich erzeugen lehrten und EHRLICH seine geistvollen Theorieen über die

Wirkungsweise solcher Immunsera veröffentlichte, begann man auch in weiteren Kreisen diesem Zusammenhang zwischen bakterieider und globulicider oder hämolytischer Wirkung wieder mehr Aufmerksamkeit zu schenken und die für die hämolytischen Sera gewonnenen Resultate auch auf die baktericiden Wirkungen der Normalsera zu übertragen.

Zum Verständnis der hierbei erreichten Ergebnisse ist es notwendig, die theoretischen Anschauungen von EHRLICH kurz an dieser Stelle zu erörtern, die eine ausführlichere Darstellung in dem Abschnitt über »erworbene Immunität« erfahren werden. Wenn ein fremdartiger Bestandteil, sei es ein Toxin oder eine fremde Zelle (Blutkörperchen) in den Organismus eingeführt wird, so tritt er mit irgend welchen bindenden Gruppen der Zellen des betreffenden Organismus, den Rezeptoren, infolge einer chemischen Affinität in Verbindung. Die Antitoxine, die Immunkörper der spezifisch hämolytischen und baktericiden Sera sind nichts anderes als von den Zellen im Ueberschuss produzierte Seitenketten oder Rezeptoren, die ins Blut abgestoßen werden. Weitere Forschungen über die Wirkungsweise solcher spezifischen Sera zeigten, dass sie zwei Komponenten enthalten: eine theromostabile Komponente, den spezifischen Immunkörper, welcher eine Erhitzung auf 55—60° verträgt, und eine thermolabile, welche durch die gleiche Prozedur vernichtet wird. Beide Komponenten müssen zusammenwirken und ineinander eingreifen, wenn die volle Wirkung — Abtötung der Bakterien oder Auflösung der roten Blutkörperchen — zustande kommen soll. Die thermostabile Komponente wurde von BORDET »substance sensibilatrice«, genannt, weil sie die Blutkörperchen für die Aufnahme der zweiten, thermolabilen Komponente empfänglich macht. METSCHNIKOFF nennt sie Philocytase, MÜLLER Copula, LONDON Desmon, GRUBER Präparator, EHRLICH Immunkörper oder Antikörper oder Zwischenkörper oder Ambozeptor. Nach EHRLICH besitzt nämlich der Immunkörper zwei haptophore Gruppen: die eine cytophile, welche sich mit der Zelle verbindet, zu welcher der Immunkörper chemische Affinität besitzt (rotes Blutkörperchen, Bakterienzelle u. s. w.), die andere, welche sich mit der thermolabilen Komponente verbindet. Die thermolabile Komponente wurde von BORDET mit BUCHNERS Alexin identifiziert. EHRLICH nennt sie Komplement (früher Addiment), mit Rücksicht auf ihre Fähigkeit, die Wirkung der thermostabilen Komponente zu vervollständigen und nannte die zweite Gruppe des Ambozeptors, welche in das Komplement eingreift, komplementophile. Die Trennung dieser beiden Komponenten beruht auf der Beobachtung, die schon GRUBER & DURHAM[68] gemacht hatten, dass der spezifische Immunkörper von den Bakterien verbraucht wird. EHRLICH & MORGENROTH[69] konnten später für die spezifisch hämolytischen Sera feststellen, dass thatsächlich eine Bindung des Immunkörpers an die Erythrocyten stattfindet, während HAHN & TROMMSDORFF[70] den gleichen Nachweis für die spezifisch-baktericiden Immunsera erbracht haben. Dagegen ist, wie VON DUNGERN[71] hervorhebt, der strenge Beweis für die Verbindung zwischen Immunkörper und Komplement noch nicht geliefert.

Die hier entwickelten Anschauungen haben nun EHRLICH & MORGENROTH auch für das normale Serum zu bestätigen gesucht. Es gelang ihnen für die hämolytische Wirkung der Normalsera nachzuweisen, dass auch hier eine komplexe Wirkung vorliegt, nicht eine von einem einheitlichen Alexin ausgehende. Sie bedienten sich dabei, wie schon früher, der für die hämolytischen Immunsera benützten Kältetrennungs-

methode, die darauf beruht, dass bei 0° unter günstigen Bedingungen von Zellen nur der Ambozeptor, nicht das Komplement verankert wird. Auf diese Weise kamen sie zu dem Resultat, dass auch die hämolytische Fähigkeit des normalen Serums auf dem Zusammenwirken zweier Körper, eines wärmebeständigen, des Zwischenkörpers, und einer thermolabilen Substanz, des Komplements, beruht. Diese Anschauung, die eigentlich zunächst nur für die hämolytische Aktion der Normalsera erwiesen war, war für die bakteriocide Wirkung schon vor Ehrlich von Pfeiffer[72] und Moxter[73] vertreten worden. Sie wurde von Ehrlich & Morgenroth, Neisser & Wechsberg[74] noch dahin erweitert, dass auch die Zwischenkörper der normalen Sera spezifischer Natur sind, d. h. dass für jede hämolytische oder bakteriocide Leistung eines normalen Serums auch ein besonderer Zwischenkörper vorhanden sei und dass auch eine Vielheit von Komplementen gleichfalls spezifischer Natur existiere. Dabei machen sie nur die Einschränkung, dass ein Komplement auf mehrere, verschiedene Ambozeptoren passen könne. Demgegenüber betonte Buchner[75] auf Grund seiner Versuche, die allerdings von Sachs[76] z. T. widerlegt sind, dass die unbedingte Notwendigkeit der Mithilfe thermostabiler Körper, sowie ihre Spezifität noch nicht für alle Fälle erwiesen sei und dass daher der Name »Hilfskörper« passender für dieselben erscheine.

Dass auch bei der baktericiden Wirkung der Normalsera ein Verbrauch der baktericiden Stoffe bez. eine Bindung an die Bakterienzelle erfolgt, war schon nach früheren Versuchen sehr wahrscheinlich. Zunächst sind hier die Beobachtungen Buchners u. a. anzuführen über die Erschöpfung der baktericiden Wirkung des Blutserums durch eine große Aussaat von Bakterien, eine Erscheinung, die sowohl je nach der Serum-, wie nach der Bakterienart quantitativ variabel ist. Ferner gehören hierher die Beobachtungen von Nissen (l. c.), Bastin[77], sowie von Denys & Kaisin[78] über die herabsetzende Wirkung, welche die Injektion lebender und toter Bakterienkulturen auf die mikrobicide Wirkung des Blutserums hat. Bail[79] hat diese Untersuchungen wesentlich erweitert und vertieft und kommt dabei zu Schlüssen, die den Ehrlichschen Anschauungen über die Spezifität der Komplemente nicht gerade günstig sind. Nach Bail ist die anscheinend qualitativ spezifische Wirkung toter Bakterien auf die Alexine lediglich quantitativer Natur, so dass also einer einheitlichen Auffassung der Alexine kein Hindernis entgegenstehen würde. Eine solche hat auch Bordet u. a. vertreten, der mit Gengou[80] festgestellt hat, dass bestimmte, mit Immunkörper beladene, also in seinem Sinne »sensibilisierte« Blutkörperchen und Bakterien alles Alexin aus dem Serum fortnahmen und nicht etwa, wie das nach der Ehrlichschen Anschauung zu erwarten wäre, nur das für sie passende Alexin, während das auf andere Zellen eingestellte Alexin erhalten bliebe. Ehrlich & Sachs[81] haben auch diese Versuche in neuerer Zeit zu widerlegen versucht: sie zeigten, — aber nur für die verschiedenen hämolytischen Wirkungen des normalen Serums — dass man eine gewisse Trennung der Komplemente erreichen kann, wenn man die Zeit der Absorption abkürzt. Es erweist sich dann, dass die absorbierenden Zellen nur einen Teil der hämolytischen Wirkungen des normalen Serums aufgehoben haben, dass also z. B. das nach Absorption abgegossene Serum seine Lösungsfähigkeit für Meerschweinchenblut voll behalten hat, während diejenige für Ochsenblut erheblich gesunken ist.

Auch auf anderem Wege — durch Papainverdauung, Alkalieinwirkung u. s. w. auf das normale Serum — glauben EHRLICH & SACHS eine Verschiedenheit der Komplemente erwiesen zu haben. Immer wieder wird man auch diesen Versuchen gegenüber den Einwand erheben müssen, dass es sich lediglich um quantitative Differenzen handelt, hervorgerufen durch die chemische Verschiedenheit der benutzten Reaktionsobjekte (Zellen). Dabei ist allerdings die Voraussetzung, dass der Absorptionsvorgang ein chemischer ist, wie dies WILDE[82] auf Grund seiner Absorptionsversuche, im Gegensatze zu EHRLICH & MORGENROTH, die sich für eine physikalische Absorption aussprechen, annimmt. WILDE hat in seinen ausgedehnten Untersuchungen keine Stütze für die EHRLICHschen Anschauungen von der Vielheit der Alexine im Serum finden können. Die Beweiskraft der EHRLICHschen Versuche ist jedenfalls noch keine zwingende, so dass diese Frage vorläufig noch als eine unentschiedene betrachtet werden muss, wenn auch zugegeben werden soll, dass für die Verschiedenheit der hämolytischen und baktericiden Alexine viele experimentelle Thatsachen sprechen.

Eine besondere Stellung wäre nach EHRLICH[83] den Agglutininen, die sich im normalen Serum finden, zuzuweisen (näheres im Kapitel über künstliche Immunität). EHRLICH betrachtet sie als freigewordene Rezeptoren zweiter Ordnung, die eine haptophore Gruppe und eine den »Gerinnungsvorgang« auslösende »zymophore« besitzen. Seit GRUBERS[84] Entdeckung der Agglutinine in den spezifischen Immunseris haben BORDET & MALKOW[85], sowie G. MÜLLER[86] u. a. nachgewiesen, dass auch das normale Blutserum verschiedener Tierspecies auf die Blutkörperchen anderer Species und Bakterien agglutinierend wirken kann, und durch Absorptionsversuche des weiteren, dass eine Vielheit von Agglutininen vorhanden sein müsse. Da die Agglutinine sich nach HALBANS Untersuchungen[90] schon im Serum des normalen bakterienfreien Neugeborenen finden, so ist kaum anzunehmen, dass sie als Produkte einer spezifischen Immunisierung durch die fortwährende Aufnahme von verschiedenen Bakterien (namentlich von Darmbakterien) in den Organismus entstünden. MÜLLER glaubt, auf der EHRLICHschen Theorie fußend, dass die Agglutinine, wie andere normal vorkommende Antikörper, sich infolge des Stoffwechsels bilden und nur durch eine zufällige Verwandtschaft des Receptors zu einer gewissen Bakterienart unserer Kenntnis zugänglich werden. Dieser Auffassung gegenüber ist zu betonen, dass trotzdem die normalen Agglutinine denn doch eine Bedeutung für die natürliche Resistenz besitzen könnten. Sie könnten unter Umständen durch die Verklebung der Bakterien zu einer Lokalisierung des Infektionsprozesses beitragen, so dass statt einer Allgemeininfektion lokalisierte Herde entstehen.

5. Ursprung der Alexine.

Der zweifellose Zusammenhang, in dem das Auftreten der Leukocyten mit jedem Infektionsprozesse steht, die Beobachtungen über die Phagocytose einerseits und die baktericide Wirkung des zellfreien Serums auf der anderen Seite haben schon frühzeitig den Gedanken nahegelegt, auch die Alexine in einen ursächlichen Zusammenhang mit den Leukocyten zu bringen. Der erste, welcher eine solche Anschauung experimentell zu stützen suchte, war HANKIN[88], der im Verein mit KANTHACK nachzuweisen suchte, dass die baktericide Wirkung des Blutes von den

Granula der pseudoëosinophilen oder amphophilen Leukocyten ausgehe, die als Muttersubstanz der Alexine zu betrachten seien. Er nennt sie deshalb auch »Alexocyten«. Das Blut eines Kaninchens, bei dem künstlich Hyperleukocytose erzeugt wurde, soll kurz nach dem Auftreten derselben nur eine mäßige Absonderung der pseudoëosinophilen Granula und demgemäß auch nur eine mäßige baktericide Kraft zeigen. Dagegen soll bei älterer Leukocytose die extravaskuläre Absonderung schnell und kräftig vor sich gehen und demgemäß das baktericide Vermögen des Blutes ein starkes sein. Es gelang HANKIN ferner, die Absonderung der pseudoëosinophylen Granula künstlich zu steigern dadurch, dass er dem Blute Blutegelextrakt zufügte und dasselbe eine Zeitlang (2—6½ Stunden) bei Körpertemperatur hielt. Das nach solcher Behandlung zentrifugierte Blut soll nach HANKIN eine stärkere baktericide Wirkung zeigen als das sofort nach der Entnahme aus dem Körper zentrifugierte Blutegelextraktblut. Spritzt man dem Tiere dagegen Blutegelextrakt intravenös ein und bewirkt so schon im Organismus ein Verschwinden der pseudoëosinophilen Granula, so findet, wenn das aus der Carotis entnommene Blut nunmehr einige Stunden bei 39° gehalten wird, keine Zunahme des baktericiden Vermögens mehr statt. Es war vielleicht gerade der Umstand, dass HANKIN in seinen Schlussfolgerungen etwas weiter ging, als die spärlich publizierten und nicht gerade sehr beweiskräftigen baktericiden Versuche es erlaubten, daran schuld, dass man diese immerhin sehr interessanten und anregenden Beobachtungen nicht weiter verfolgt hat. Indessen tauchten schon in den nächsten Jahren eine ganze Anzahl von Versuchen auf, welche die von allen Seiten sehnlichst gewünschte Brücke zwischen Phagocyten- und Alexintheorie an einer anderen Stelle der Kluft zu schlagen suchten. Besonders waren es DENYS und seine Schüler KAISIN & HAVET[89], die solche Bestrebungen zeigten, trotzdem in diesen Arbeiten noch eine stärkere Hinneigung zur Phagocyten- als zur Alexintheorie unverkennbar ist. Ihnen gebührt unzweifelhaft das Verdienst nachgewiesen zu haben, dass im intravaskulären und extravaskulären Blute, sowie in Exsudaten die baktericide Wirkung mit der Leukocytenzahl steigt und fällt. Dieser Nachweis gelang ihnen dadurch, dass sie im lebenden Tier durch Injektion sterilisierter oder lebender Bakterienkulturen zuerst eine Verminderung, dann eine Vermehrung der Leukocytenzahl im Blute erzielten, ferner dadurch, dass sie Hundeblut bezw. stark leukocytenhaltige Exsudate durch Filtration von den Zellen befreiten bezw. den Filtraten wieder Leukocyten zusetzten. DENYS & HAVET stellen es als wahrscheinlich hin, dass die Leukocyten baktericide Substanzen aussondern, welche auch in das Serum übergehen können. Besonders aber die Thatsache, dass im Organismus fortwährend Leukocyten zu Grunde gehen, deren Substanz sich im Blute auflöst, dient DENIS & HAVET als Stütze für ihre Anschauung.

So wertvoll diese Versuchsergebnisse von DENYS & HAVET waren, so muss man doch zugeben, dass sie eigentlich ebensogut zu Gunsten der rein phagocytären Auffassung der natürlichen Immunität gedeutet werden konnten, als für die Alexintheorie. Die Versuchsanordnungen, welche DENYS und seine Schüler anwandten, schlossen eine Thätigkeit der Leukocyten als lebender Zellen nicht immer aus; die Leukocyten waren nicht abgetötet. Erst durch die Versuche von H. BUCHNER und K. SCHUSTER[90] wurde die Frage nach dem Ursprung der Alexine ihrer Entscheidung näher gebracht und erfuhr weiterhin durch die

Ergebnisse M. HAHNS[91] eine Förderung. Bei allen diesen Untersuchungen wurden Leukocyten benutzt, die aus sogenannten Aleuronat- oder Gluten-Kaseïn-Exsudaten stammten. Solche Exsudate kann man bei größeren Versuchstieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden) leicht erzeugen, wenn man denselben 1—5 ccm eines mit Stärkekleister bereiteten, sterilisierten Aleuronatbreies in die rechte Pleurahöhle injiziert. Das nach 18—36 Stunden entnommene, sterile, gerinnungsfähige Exsudat enthält große Massen von Leukocyten und ebenso der in der Pleurahöhle entstandene fibrinöse Wandbelag. Die Leukocyten können durch Zentrifugieren leicht vom Exsudat gesondert werden und, wie BUCHNER nachwies, durch Gefrieren und Wiederauftauen abgetötet werden. So ergiebt sich die Möglichkeit, die Wirkung toter Leukocyten, die also keine aktive Phagocytose mehr ausüben können, sowie ihrer Extrakte zu untersuchen. Man kann leicht feststellen, dass nicht nur das volle Exsudat, auch nachdem die Leukocyten darin abgetötet sind, sondern auch die mit Serum oder physiologischer Kochsalzlösung eingefrorenen und wieder aufgetauten, darnach in physiologischer Kochsalzlösung bei 37° digerierten Leukocyten eine stärkere bactericide Wirkung auszuüben vermögen, wie Blut und Blutserum des gleichen Tieres. Weitere Arbeiten zeigten, dass nicht nur die Methode des Gefrierens und Wiederauftauens zur Abtötung der Leukocyten und Extraktion der baktericiden Stoffe aus denselben anwendbar ist, sondern dass man auch eine Reihe von anderen Verfahren für diese Zwecke benützen kann.

Schon VAN DER VELDE[92] hatte mit destilliertem Wasser aus den Leukocyten Alexine extrahieren können. BAIL[93] erzielte das gleiche Resultat, indem er die Leukocyten mit sogenanntem Leukocidin behandelte. Das Leukocidin (VAN DER VELDE) wird von den Staphylokokken gebildet, wenn man hochvirulente Staphylokokken in die Brusthöhle von Kaninchen injiziert: man sieht in dem entstandenen Exsudat eine blasige Degeneration, ein Verschwinden der Granula und Leerwerden der Leukocyten. Wenn man das so erhaltene Exsudat durch Zentrifugieren von den abgestorbenen Leukocyten, durch Aetherbehandlung von den lebenden Staphylokokken befreit, so erhält man eine »leukocidin«haltige Flüssigkeit, die, gemischt mit Aleuronatexsudat, wiederum in diesem die lebenden Leukocyten zur Degeneration bringt und zur Abgabe baktericider Stoffe veranlasst. Weitere Methoden, die zur Gewinnung baktericider Leukocytenstoffe versucht wurden, bestanden darin, dass man die Zellen mit Glaspulver (LÖWIT[94]) oder Quarzsand (SCHATTENFROH[95]) oder mit Kieselgur und Quarzsand verrieb und darnach unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung (Methode BUCHNER-HAHN) auspresste. Die Resultate, die hier erhalten wurden, sind nicht übereinstimmend und bieten der Erklärung gewisse Schwierigkeiten. LÖWIT konnte aus polynukleären Leukocyten und Lymphzellen, insbesondere aus dem Pancreas aselli der Kaninchen mikrobicide, hitzebeständige Substanzen gewinnen, deren Existenz aber von SCHATTENFROH bestritten wird. Nach SCHATTENFROH sind die Resultate LÖWITS zum großen Teil auf die Wirkung des kieselsauren Alkali zurückzuführen, das sich in den Extraktionsflüssigkeiten aus dem Glaspulver löst, und es gelingt nach SCHATTENFROH nicht, durch Verreiben mit Quarzsand und alkalisierter physiologischer Kochsalzlösung aus den Leukocyten hitzebeständige baktericide Stoffe zu gewinnen. Die Ergebnisse der BUCHNER-HAHNschen Methode sind nach WELEMINSKY[96] äußerst schwankende: es gelingt nur, wenn man nach dem

Zerreiben alkalische Flüssigkeiten der Masse zufügt, entwicklungshemmend wirkende Presssäfte zu gewinnen. Selbstverständlich wurde lange vor WELEMINSKYS Publikation die Pressmethode von mir auf die Leukocyten angewandt, aber die Resultate, die gleichfalls höchstens eine Entwickelungshemmung ergaben, wurden bisher nicht publiziert.

Die nähere Untersuchung der aus den Leukocyten gewonnenen baktericiden Stoffe führte SCHATTENFROH zu dem Resultat, dass sie nicht in allen Punkten mit den Alexinen des Blutes übereinstimmen. Die hauptsächlichsten Unterschiede, die SCHATTENFROH konstatiert, sind folgende:

1. Die baktericiden Stoffe der Leukocyten wirken nicht auf die roten Blutkörperchen fremder Tierspecies ein, sie sind also jedenfalls nicht mit den globuliciden Stoffen des Blutserums identisch.
2. Sie sind in ihrer Wirkung vom Salzgehalte ihres Mediums unabhängig und bleiben auch bei fast völligem Salzmangel der umgebenden Flüssigkeit wirksam.
3. Sie sind in ihrer Wirkung einzelnen Bakterienarten gegenüber thermostabiler, d. h. ihre Wirkung wird nicht, wie die der Blutalexine durch Erhitzen auf 60° vernichtet, sondern erst durch Temperaturen von 80—85°. Deswegen benutzt SCHATTENFROH auch als eine fernere Extraktionsmethode das halbstündige Erwärmen der isolierten Zellen in physiologischer Kochsalzlösung auf 60°.

Dass die Leukocytenextrakte durch Erhitzen auf 55—60° nicht immer völlig ihre Wirkung einbüßen, insofern, als sich in den so behandelten Proben immer noch ein langsameres Wachstum wie in dem inaktivierten Serum, mitunter deutlich eine Entwicklungshemmung zeigt, beweist übrigens schon eine genaue Betrachtung der von mir 1895 publizierten Versuche.[97] Es fragt sich nur, ob man auf diese Unterschiede ein so großes Gewicht legen soll, dass man direkt die baktericiden Stoffe der Leukocyten für nicht identisch erklärt mit den Blutalexinen. SCHATTENFROH selbst konnte sich 1899 noch nicht dazu entschließen, während GRUBER[98] 1901 die Nichtidentität ausspricht. Man wird gut thun, den von SCHATTENFROH 1899 eingenommenen Standpunkt bis auf weiteres festzuhalten. Hätten wir in den Extrakten reine Lösungen der baktericiden Substanzen vor uns, so würden die SCHATTENFROHschen Ergebnisse allerdings mit Entschiedenheit für die Nichtidentität der Blut- und Leukocyten-Alexine sprechen. Die Mazerationen, Extraktionen, Zerreibungen u. s. w. liefern aber immer selbstverständlich, je nach Art des Verfahrens chemisch ganz verschieden zusammengesetzte Lösungen, die in Bezug auf eine so komplizierte Frage höchstens Wahrscheinlichkeitsschlüsse gestatten. Ein wiederholtes Auftauen und Gefrierenlassen, ein mehrstündiges Mazerieren zerriebener Zellen bei 37° wird naturgemäß mehr von den Inhaltssubstanzen der Zellen in das sie umgebende Medium überführen, als dies z. B. bei einmaligem Gefrieren und Wiederauftauen, bei einstündiger Digestion unzerriebener Leukocyten der Fall ist. Damit ist einerseits die Möglichkeit gegeben, dass 1. schützende Stoffe (entsprechend den Antihämolysinen [MÜLLER]) aus den Zellen in die Lösung übertreten, 2. nukleïnhaltige Zellteile sich in der Flüssigkeit lösen, deren zum mindesten entwicklungshemmende Eigenschaften nicht zu bestreiten sind, 3. die

autolytischen Enzyme aus den abgetöteten Zellen austreten. Ohne hier auf die Frage, welcher Nukleïnverbindung diese Wirkung zukommt, näher eingehen zu wollen, muss hier verwiesen werden auf die so oft beobachtete Thatsache, dass nukleïnreiche Flüssigkeiten, z. B. Hefepresssaft, nur schwer der Fäulnis zugänglich sind. Diese von nukleïnhaltigen Verbindungen ausgehenden Wirkungen sind in viel höherem Grade thermostabil. Der Austritt autolytischer Enzyme aus eingreifend behandelten Leukocyten ist neuerdings durch KORSCHUN & MORGENROTH[99] wahrscheinlich gemacht. Sie fanden ferner, dass, im Gegensatz zu den Angaben von TARASSEWITSCH[100], die Organextrakte, namentlich aus Pankreas, Magen-, Darmwand eine koktostabile hämolytische Wirkung zeigen und dass die so gewonnenen Hämolysine alkohollöslich sind. Was hier für die hämolytische Wirkung solcher Zellmazerationen bewiesen wurde, dürfte auch für die baktericide zutreffen: die Präparationsmethode ist das Entscheidende. Das geht auch aus den neuesten Versuchen von LEVADITI[101] hervor, der zwei verschiedene Extrakte aus den polynukleären Leukocyten, sowie den lymphatischen Bauchorganen herstellte. Das »Extrait tardif« wurde durch 3—5stündiges Mazerieren der Zellen bei 38°, nachheriges Aufbewahren bei 8° bis zum nächsten Tage hergestellt und entsprach in seiner koktostabilen Wirkung vollständig den Angaben von KORSCHUN & MORGENROTH. Das »Extrait rapide« war dagegen nur 1—2 Stunden bei Zimmertemperatur mit den Zellen in Berührung. Dieses Extrakt zeigte, wenn es aus den Makrophagen der Lymphganglien gewonnen war, thermolabile hämolytische Wirkungen — eine Angabe, die SCHNEIDER (GRUBER, Rapport intern. Hygiene-Congress, Brüssel) allerdings nicht bestätigen konnte — wenn es dagegen aus den polynukleären Leukocyten der Peritonealhöhle hergestellt wurde, bakteriolytische Wirkungen. Bezüglich der Hämolysine, die aus lymphatischen Organen gewonnen werden können, scheint die Frage, auch nach den Untersuchungen von DOEMENY[102] noch nicht entschieden. Unzweifelhaft aber ist, dass man durch schonende Behandlung der Leukocyten (einmaliges Gefrieren und Wiederauftauen der gewaschenen, in physiologischer Kochsalzlösung suspendierten Leukocyten, nachfolgende einstündige Digestion bei 37°) eine Flüssigkeit erhält, die durch Erwärmen auf 55—60° ihre baktericide Wirkung zum großen Teil einbüßt und höchstens noch entwicklungshemmend wirkt. Damit ist aber auch bewiesen, dass die Leukocyten auch thermolabile Körper enthalten, die den Blutalexinen zum mindesten sehr nahestehen, wenn nicht mit ihnen identisch sind. Dass diese Extrakte und Exsudate nicht gleichzeitig hämolytisch wirken, spricht nicht gegen ihre Identität mit den baktericiden Blutalexinen. Die Annahme, dass diese Wirkungen gleichzeitig vorhanden sein müssen, war berechtigt zu einer Zeit, wo man das komplizierte Gebiet der Hämolyse und Baktericidie noch nicht genügend geklärt hatte. Eine große Zahl von Autoren neigt jetzt, wie oben erwähnt, im Gegensatz zu BUCHNER der Annahme zu, dass bei den verschiedenen Wirkungen des Serums auf verschiedene Zellarten auch differente Zwischenkörper und Komplemente in Aktion treten. Es sei schließlich noch auf eine eigene Beobachtung des Verfassers verwiesen, die vielleicht auch eine Erklärung für die mangelnde hämolytische Wirkung der Exsudate giebt.

Schon MELTZER[103] hatte nachgewiesen, dass frisches Rinderserum, welches 3 Stunden in der Bauchhöhle des Kaninchens gehalten wird, Kaninchenerythrocyten nicht mehr löst. In toten Kaninchen ist der Verlust

geringer. Das so inaktiv gewordene Rinderserum kann nicht reaktiviert werden, während ebenso behandeltes und in der Bauchhöhle inaktiv gewordenes Immunserum (von mit Meerschweinchenblut behandelten Kaninchen) durch normales Kaninchenserum reaktiviert werden kann. Es ist somit im EHRLICHschen Sinne eine Verlust an Komplement eingetreten. Eigene Versuche zeigten, dass frisches Kaninchenserum, wenn es auf 2 Stunden in die Brusthöhle eines anderen oder des gleichen Kaninchens gebracht wird, nachher einen individuell verschieden großen Verlust an hämolytischer Wirkung auf Meerschweinchen-Erythrocyten zeigt. Dabei ließ sich bisher kein Verlust an baktericider Wirkung feststellen. Das Phänomen ist nicht immer gleich stark ausgesprochen, fehlt in manchen Fällen ganz. Es kann immerhin, wie vielfache Versuche zeigten, zur Deutung der auffallenden Thatsache, dass die Exsudate keine hämolytische Wirkung besitzen, herangezogen werden. Jedenfalls handelt es sich hier um eine Resorption der hämolytischen Substanz durch die Körperzellen, d. h. die Zellen der Pleurawand des Kaninchens, deren Möglichkeit durch die Versuche v. DUNGERNS [104] und WILDES bewiesen ist. Es sei dabei gleich bemerkt, das die baktericiden Versuche nicht ausgedehnt genug waren, um diese Erscheinung im Sinne einer Vielheit der Komplemente, wie sie EHRLICH und seine Schüler annehmen, zu verwerten.

Die Frage, ob die Alexine des Blutserums identisch mit den aus den Leukocyten gewonnenen Stoffen sind, ist also noch nicht ganz klargestellt, indessen sprechen die Mehrzahl der Beobachtungen, besonders die Versuche von A. WASSERMANN [114], der durch Injektion von Leukocyten bei Tieren Antialexin erzeugen konnte, für eine solche Identität und dabei ist, wie oben ausgeführt wurde, zu beachten, dass deswegen sich durchaus nicht alle Leukocytenextrakte völlig wie das Blutserum verhalten müssen, dass vielmehr bezüglich der Wirkung, Temperaturempfindlichkeit u. s. w. die Extraktionsmethode sicher auch eine große Rolle spielt.

Eine gewisse Stütze erfahren diese Anschauungen über die Abstammung der Alexine aus den Leukocyten auch durch die Versuche JACOBS, HAHNS u. a., welche nachwiesen, dass durch künstliche Erzeugung von Hyperleukocytose nicht nur die natürliche Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen gewisse Infektionen, sondern auch die baktericide Wirkung des zellfreien Serums gesteigert werden kann. Durch letztere Feststellung ist die Phagocytose in diesem Falle wenigstens für das extravaskuläre Blut ausgeschaltet und somit eine Erhöhung der keimtötenden Wirkung nur auf eine Vermehrung der Alexine im Serum zu beziehen. Näheres s. Abschn. über Erhöhung der natürlichen Widerstandsfähigkeit. [56]

Weniger beweisend sind die Versuche ausgefallen, welche den Zusammenhang zwischen Leukocyten und Alexinen durch Milzexstirpation klären sollten. Während MONTUORI [105] bei Hunden und Kaninchen einen völligen Verlust des baktericiden Vermögens des Blutes durch Milzexstirpation konstatiert haben wollte, konnten BLUMREICH & JACOBY [106] bei 200 entmilzten Meerschweinchen sogar eine Zunahme der keimtötenden Kraft des Blutes beobachten, die sie auf die sich an die Milzexstirpation anschließende Hyperleukocytose beziehen. MELNIKOW-RASWEDENKOW [107] konnte bei Infektion splenektomierter Kaninchen mit Milzbrand, intravenöser Einführung großer Mengen PASTEURscher Vaccine im Gegensatz zu BARDACH [108] nur nachweisen, dass die Operation an

sich ein schwächendes Moment bildet, aber dass im übrigen zwischen normalen und entmilzten Kaninchen ein großer Unterschied nicht bemerkbar sei. Damit finden schon früher von KURLOW[109] erhaltene Resultate ihre Bestätigung.

Von großem Interesse für die Frage, welcher Herkunft die Alexine sind, sind die Untersuchungen von WAUTERS[110] über die Verteilung der mikrobiciden Substanzen im Tierkörper. WAUTERS konnte feststellen, dass bei Kaninchen und Vögeln ein durch Serum hergestelltes Extrakt aus dem Knochenmark eine besonders starke baktericide Wirkung entfaltet, während Lunge und Bindegewebe sich schon als weniger aktiv erwiesen, ebenso die Milz und die Extrakte aus den Lymphdrüsen und Darmfollikeln fast gar keine Wirkung besaßen. Leber, Nieren, Pankreas und Nebennieren, Hoden haben noch ein bemerkbares baktericides Vermögen, Gehirn, Muskeln, Thymus sind nur in sehr geringem Maße aktiv.

Mit diesen Befunden, die dem Knochenmark den größten Gehalt an baktericider Substanz zuweisen, würde die Ansicht METSCHNIKOFFS[111] gut übereinstimmen, der den Mikrophagen (im wesentlichen identisch mit den sogenannten polynukleären) die bedeutendste Rolle im Kampfe gegen die Mikroorganismen zuweist: denn die Polynukleären sollen nach den Untersuchungen EHRLICHS und seiner Schüler aus den einkernigen, granulierten Myleocyten des Knochenmarks bei den Säugetieren entstehen. Im Gegensatz zu BUCHNER, der einer Einheit der Alexine zuneigte, und zu EHRLICH, der eine Vielheit von Komplementen annimmt, unterscheidet METSCHNIKOFF eine 1. Makrocytase, die hämolytische Wirkung besitzt und von den mononukleären Leukocyten (Makrophagen) stammt, 2. eine Mikrocytase, die baktericid wirkt und aus den polynukleären Leukocyten (Mikrophagen), stammt. METSCHNIKOFF stützt sich für seine Auffassung auf die Versuche von TARASSEWITSCH, LEVADITI und GENGOU. GENGOU[112] erzeugte nach der BUCHNERschen Methode Aleuronatexsudate, isolierte die Leukocyten und extrahierte die baktericide Substanz. Dabei er wiesen sich diejenigen Extrakte, die aus frischen, nur 24 Stunden alten Exsudaten mit reichlichen Mengen von Mikrophagen gewonnen waren, als stark baktericid, während die Präparate aus 2—3 Tage alten, makrophagenreichen Exsudaten keine oder nur ganz unbedeutende baktericide Wirkung zeigten.

Durch diese Versuche sind nach METSCHNIKOFF auch die MOXTERschen[117] Befunde aufgeklärt, der den leukocytären Ursprung der Alexine negiert hatte: nach METSCHNIKOFF hätte er wesentlich mit makrophagenreichen Exsudaten gearbeitet. Demgegenüber sei bemerkt:

1. dass sich die Versuche MOXTERS nur auf Cholerabakterien erstreckten, die auch nach anderen Autoren ein differentes Verhalten gezeigt haben;
2. dass seine Beobachtungen lediglich mikroskopische waren und daher über die Zahl der abgetöteten Bakterien keinen sicheren Aufschluss gewähren;
3. dass der Schluss, dass die Makrophagen ärmer an baktericider Substanz seien, den METSCHNIKOFF zieht, nur dann berechtigt ist, wenn die Prämisse, dass die Leukocyten in lebendem Zustande keine Alexine zu sezernieren vermögen, richtig ist (s. w. unten). Denn sonst könnte man sehr wohl annehmen, dass die in den älteren Exsudaten enthaltenen Makrophagen bereits ihre Alexine abgegeben haben.

Während also der Gehalt der Leukocyten an baktericiden Stoffen nicht zu bezweifeln ist, darf die weitere Frage, welche Leukocytenarten als Alexinspender zu gelten haben, sowie ob die Leukocyten als alleinige Quelle der Alexine gelten müssen, noch als unentschieden betrachtet werden. Eine solche Auffassung der Sachlage ist namentlich gerechtfertigt durch die Versuche von WASSERMANN[114], ASCOLI & RIVA[115], DONATH & LANDSTEINER[116], die, von der EHRLICHschen Komplementtheorie ausgehend, durch Injektion von gewaschenen Leukocyten, Lymphdrüsenbrei, Milz und Blut beim Kaninchen ein Serum erzeugen konnten, welches Antikomplementwirkung zeigte, d. h. die hämolytische bezw. baktericide Wirkung des normalen Serums aufhob. DONATH & LANDSTEINER meinen allerdings, dass damit noch nicht sicher die Existenz der Komplemente in Leukocyten und Gewebszellen erwiesen sei; die Antikomplementbildung könnte durch andere Substanzen der Zellen ausgelöst sein, die mit den Komplementen gleichartige haptophore Gruppen besitzen. Man wird daraus eher den Schluss ziehen, dass eben auch andere Körperzellen als die polynukleären Leukocyten Komplement enthalten können.

Wichtiger aber als diese Fragen erscheint für den Mechanismus der natürlichen Immunität und inbesondere für die Bedeutung der Alexine auf der einen Seite, der Phagocytose auf der anderen, die Feststellung: sind die Alexine nicht nur im defibrinierten Blut und im Serum, sondern auch im zirkulierenden Blut des lebenden Körpers vorhanden und dürfen wir annehmen, dass sie während des Lebens von den Leukocyten ev. von anderen Körperzellen sezerniert werden?

Bekanntlich gehen beim Gerinnungsprozesse Leukocyten in ziemlich beträchtlicher Zahl zu Grunde. Es wäre also sehr wohl denkbar, dass, wie METSCHNIKOFF und seine Schüler annehmen, das im Serum und defibrinierten Blut nachweisbare Alexin nur aus solchen absterbenden oder abgestorbenen Zellen stammt und dass unter normalen Verhältnissen, also im lebenden Organismus, im zirkulierenden Blute gelöst keine Alexine vorhanden wären. Man könnte mit METSCHNIKOFF annehmen, dass die Alexine, die ihrer Wirkung nach, wie wir oben gesehen haben, den Enzymen zum mindestens nahestehen, zu der Gruppe der Endoenzyme (HAHN) gehören, die nur im Innern der Zellen ihre Wirkung entfalten und nur bei pathologischen Prozesse und beim Absterben der Zellen freiwerden. Die Zymase (E. BUCHNER), sowie die Endotryptase (HAHN, GERET) der Bierhefe gehören z. B. in die Klasse der Endoenzyme und für die Leukocyten selbst haben wir in dem Fibrinferment das Beispiel eines derartigen Enzyms, dessen Wirkung sich erst nach dem Zugrundegehen der Leukocyten bei Gerinnungsvorgange äußert. Wären die Alexine thatsächlich Endoenzyme, so dürfte also ihre Wirkung im lebenden Organismus und ungeronnenem Blute nicht nachweisbar sein. Schon 1895 hatte M. HAHN[120] nachgewiesen, dass im Histonblut d. h. einem Blut, welches durch Zusatz von Histon, einem aus der Thymusdrüse dargestellten Eiweißkörper, nach LILIENFELD ungerinnbar gemacht worden war, die baktericide Wirkung nachweisbar ist. Dieses Ergebnis ist in neuerer Zeit von METSCHNIKOFF bestritten worden, namentlich unter Hinweis auf die Versuche von GENGOU & BORDET[118], die durch Auskleidung der Auffange- und Zentrifugiergefäße mit Paraffin die Abtrennung einer dem echten Plasma ähnlichen Flüssigkeit ermöglichten. Das so hergestellte Plasma von Hunden, Kaninchen und Ratten zeigte bedeutend schwächere baktericide Wirkung, wie das in gewöhnlicher

Weise hergestellte Blutserum. Wie DUNGERN[122] hervorhebt, ist diese Differenz aber in den Versuchen von GENGOU nur dem Milzbrandbacillus gegenüber stärker ausgesprochen, bei anderen Spaltpilzen tritt sie weniger hervor. Man könnte daher nach DUNGERN die Resultate auch so erklären, — vorausgesetzt, dass man eine Vielheit der Komplemente annimmt, — dass bei der Gerinnung aus den Blutkörperchen Stoffe in das Serum übergehen, welche die Wirkung des schon im Plasma enthaltenen Komplementes speziell auf die Milzbrandbazillen verstärken. Jedenfalls ist es viel zu weitgehend, wenn METSCHNIKOFF aus den Versuchen von GENGOU & BORDET schließen will, dass im lebenden Blute kein Alexin oder Komplement existiere. Die von den genannten Forschern benutzte Blutflüssigkeit war immerhin nur eine dem Plasma ähnliche. Für Kaninchenplasma konnte DOEMENY[120] schon nachweisen, dass die hämolytische Wirkung sogar der des Serums überlegen sein kann, PETTERSSON[121] konnte zeigen, dass ein mit Kaliumoxalat (1 ‰) oder Kaliumcitrat (2 ‰) hergestelltes Blutplasma — also auch eine dem zirkulierenden Plasma ähnliche Flüssigkeit — bei Katzen, Schafen und Pferden nur mitunter eine geringere, bei Hunden und Kaninchen dagegen stets eine höhere baktericide Wirkung als das Serum zeigte. Jedenfalls beweisen diese Versuche, dass hier Tierspecies, Bakterienspecies und Darstellungsart des Plasma für die baktericide Wirkung eine Rolle spielen und demgemäß auch die Beweisführung GENGOUS gegen die Existenz der Alexine im lebenden Körper nicht stichhaltig ist.

Es ist aber WASSERMANN noch in anderer Weise gelungen, die Existenz und Wichtigkeit der Alexine im lebenden Organismus zu demonstrieren. WASSERMANN hat bei Kaninchen ein Antikomplementserum dadurch erzeugt, dass er ihnen frisches normales Meerschweinchenserum injizierte. Werden Meerschweinchen mit einer hohen Dosis Typhusbazillen intraperitoneal infiziert und erhalten sie gleichzeitig 3 ccm normales, auf 60° erhitztes Kaninchenserum, so bleiben sie, wie METSCHNIKOFF, PFEIFFER und ISSAEFF zeigten, am Leben. Giebt man ihnen aber nach WASSERMANN statt des normalen Serums 3 ccm Antikomplementserum gleichzeitig, so gehen sie zu Grunde. WASSERMANN deutet in ungezwungener Weise diese Beobachtung so, dass in dem mit Antikomplementserum behandelten Tier das Komplement, das im lebenden Organismus zirkuliert, gebunden wurde. Nach METSCHNIKOFF, der sich dabei auf Versuche von BESREDKA[122] stützt, handelt es sich um eine Hemmung der Erregbarkeit der Phagocyten, die unter dem Einflusse des Antikomplementserums zustande kommt. Demgegenüber ist festzustellen, dass WASSERMANN doch auch den positiven Nachweis erbracht hat, dass das Antiserum wirklich im Reagenzglas die Komplemente von frischem zellfreien Meerschweinchenserum neutralisierte. Wenn es nebenbei auch die Phagocyten lähmt, so ist damit zum mindesten noch nicht gesagt, dass diese Erscheinung eine größere Bedeutung besitzt für den Ablauf der Infektion wie die Neutralisation der Komplemente.

Ein weiterer Beweis für die Existenz der Alexine bezw. Komplemente im zirkulierenden Blute ist von GRUBER[123] mit Hilfe eines Immunserums von Kaninchen geführt worden, das Meerschweinchenblut löste. Wird ein solches Serum auf 60° erhitzt, so ist es bekanntlich unwirksam und kann nur durch Alexin bezw. Komplement wieder reaktiviert werden. GRUBER injizierte inaktiviertes Immunserum in die Bauchhöhle von Meerschweinchen und beobachtete 8—12 Stunden nachher eine Abnahme

der Erythrocyten und des Hämoglobins, sowie auch tödlich verlaufende Hämoglobinurie: das inaktivierte Immunserum war also durch das im Tierkörper zirkulierende Komplement reaktiviert worden. LEVADITI[124] will auch diesen eigentlich recht klaren Versuch nicht gelten lassen, hauptsächlich weil das Plasma der injizierten Meerschweinchen nach 4 Stunden noch nicht die Blutkörperchen des gleichen Tieres löste. Man kann nach DUNGERN diese Beobachtung auch so erklären, dass die Blutkörperchen zu dieser Zeit noch nicht die zur Hämolyse notwendige Menge von Immunkörper gebunden hatten. Auch diesen Versuch, bei dem wieder wie bei dem WASSERMANNschen eine Lösung injiziert wird, die mit einem anderen gelösten Körper auch in vitro eine bestimmte Reaktion giebt, nur durch die Phagocytose erklären zu wollen, deren Beteiligung durchaus nicht negiert werden soll, heißt den Thatsachen Gewalt anthun.*)

Einen weiteren Beweis für die Existenz der Alexine im lebenden Organismus hat schließlich WILDE[125] erbracht. Eine sonst nicht tödliche Dosis von Typhus- und Cholerabazillen wirkt nach WILDE in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen injiziert tödlich, wenn gleichzeitig oder kurz vorher oder nachher ein Alexin absorbierendes Material, wie Aleuronat, eingeführt wird. Verhindert man diese Absorption durch vorheriges Sättigen des Aleuronats mit anderem Alexin, so übt die Injektion desselben im Gegenteil einen günstigen Einfluss auf die Resistenz des Peritoneums gegen die eingedrungenen Bakterien aus. WILDE schließt daraus, dass unbeschadet der Rolle, die man den Phagocyten bei anderen Infektionen zuschreiben will, hier in diesem Versuche die Alexine die erste Stelle im Kampfe gegen die eingeführten Bakterien einnehmen.

Wir können es also ruhig als erwiesen ansehen, dass im lebenden Organismus Alexine zirkulieren. Unter diesen Umständen könnte die Frage, ob die Leukocyten Alexine zu sezernieren imstande sind, beinahe überflüssig erscheinen. Denn bei den engen Beziehungen, die, wie oben ausgeführt, zwischen Leukocyten und Alexinen bestehen, ist es selbstverständlich, dass wenigstens ein Teil der im Blute zirkulierenden Alexine von den Leukocyten stammen muss. Aber es wäre trotzdem immerhin denkbar, dass nur aus abgestorbenen Leukocyten, wie METSCHNIKOFF annimmt, das Alexin ins zirkulierende Blut übertritt. Einer solchen Annahme gegenüber muss auf die Versuche LATSCHTSCHENKOS[126] verwiesen werden, dem es gelang, ein an sich nicht baktericides Tierserum, also z. B. auf 55—60° erhitztes Hundeserum dadurch zu reaktivieren, dass er es auf kurze Zeit mit isolierten Kaninchenleukocyten mischte. Schon ein 5 Minuten langer Kontakt, bei dem die Leukocyten nach LATSCHTSCHENKO nicht beschädigt werden, genügte, um dem inaktiven Serum baktericide Eigenschaften zu verleihen. TROMMSDORFF[127], der diese Versuche LATSCHTSCHENKOS nachprüfte, konnte sie im allgemeinen bestätigen, wenngleich er hinzufügt, dass es durchaus nicht unter allen Umständen gelingt, mittelst fremder Tiersera aus Kaninchenleukocyten Alexine zu extrahieren. Die Leukocyten zeigten nach der Behandlung mit inaktiven Seris zu 60—80% noch amöboïde Bewegungen, waren also noch lebend und auch vor der Behandlung mit Serum ließ sich keine größere Zahl von lebenden Leukocyten feststellen,

*) Versuche, die RŮŽIČKA auf Veranlassung GRUBERS (Rapport, internat. Hygiene-Congress Brüssel) angestellt hat, haben die Einwände LEVADITIS entkräftet und die geringe Bedeutung der Phagocytose für diesen Fall klargelegt.

so dass also die Behandlung mit inaktivem Serum nicht etwa abtötend gewirkt hatte. Es bleibt also kaum eine andere Erklärung übrig, als dass die lebenden Leukocyten hier baktericide Substanzen sezerniert haben.

Unter welchen Umständen werden nun aber diese baktericiden Körper von den Leukocyten abgegeben? Diese Frage ist praktisch und theoretisch wichtig. Denn von ihrer Beantwortung hängt wesentlich die Möglichkeit ab, die natürliche Widerstandsfähigkeit des Menschen künstlich zu steigern, andererseits die Entscheidung, ob wirklich nur die phagocytäre Thätigkeit der Leukocyten das einzig ausschlaggebende Moment im Kampfe gegen die Mikroorganismen ist.

Zunächst ist zu betonen, dass nach den Untersuchungen von Pohl [128], Stöhr [129], Löwit u. a. ständig Leukocyten in unserem Körper zu Grunde gehen. Damit wäre schon eine Quelle für die Anwesenheit der Alexine im Blute gegeben, auch im Sinne Metschnikoffs, nach dessen Ansicht ein Uebertritt der Alexine aus den Leukocyten in das Blut nur beim Zugrundegehen der Zelle erfolgen kann. Aber gerade dieser Punkt ist der strittige: muss die Zelle wirklich unter allen Umständen pathologisch bereits verändert sein oder gar abgestorben, wenn gelöste bakteriicide Stoffe aus ihr in das Blut übergehen sollen? Rechtfertigen unsere allgemeinen physiologischen Grundbegriffe einen so extremen Standpunkt in dieser Frage oder können wir uns auch einen Zustand der Zelle, eine Art und einen Grad des Reizes vorstellen, die eine teilweise Sekretion der baktericiden Inhaltsstoffe ermöglichen, ohne dass die Zelle deshalb der Vernichtung anheimfällt?

Dass wir in der Erscheinung des Chemotropismus eine Reizwirkung vor uns haben, kann keinem Zweifel unterliegen. Die chemotaktische Wirkung kann aber nicht nur etwa von Bakterienstoffwechselprodukten oder Inhaltsstoffen der Bakterien ausgeübt werden, sondern, wie von Hofmeister [130], Pohl (l. c.) u. a. zeigen, auch von einer Reihe von Eiweißstoffen, eine Erscheinung, die sich in Form der sogenannten Verdauungsleukocytose in verschieden starker Form bei allen Warmblütern kundgiebt. Solche Stoffe üben also alltäglich ihre Reizwirkung auf die Leukocyten. Damit ist aber noch nicht gesagt, dass jeder derartige Reiz auch zu einer Sekretion von bakterieider Substanz in das zirkulierende Blut führen muss. Dass jeder Zellreiz, mag er chemischer oder physikalischer Natur sein, eine Aenderung im Gleichgewichtszustand der Zelle und damit auch in dem Stoffwechsel der Zelle hervorbringen muss, dürfen wir als bewiesen ansehen. Denn eine solche Annahme bildet die Grundlage für das Verständnis der auftretenden Reizwirkungen. Die experimentelle Physiologie, namentlich die Untersuchungen an niederen Tieren, haben auch gelehrt, dass die Reizwirkungen sich höchst verschieden gestalten können, dass sie abhängig sind

1. von der Zellart,
2. von der im gegebenen Momente vorhandenen Zusammensetzung der Zellsubstanz,
3. von der Art des Reizes,
4. von der Intensität des Reizes.

Je nach der gegenseitigen Einwirkung dieser Faktoren kann auch der Reizerfolg nach Art und Intensität sich sehr verschieden gestalten. Wir kennen Zellen, die, wie die Nervenfasern, für ganz schwache elektrische Reize sehr empfindlich sind, wir kennen andere, wie die Amöben,

die schon auf ganz schwache chemische Reize Reaktion zeigen. Der Reizerfolg aber wird einmal in einer einfachen Kontraktion der Zelle bestehen können, er wird, wenn der Reiz sehr stark einwirkt und eine dafür besonders empfängliche Zelle trifft, zum Absterben der Zelle führen, er wird schließlich auch die Zelle unter Umständen zu einer Abgabe von Zellinhaltsstoffen oder Stoffwechselprodukten veranlassen. Dass eine solche zeitweise bei jeder Zelle stattfinden muss, wenn auch nur in Gasform, dürfte für jeden physiologisch Denkenden klar sein: wie anders sollte sich die Zelle von den in ihr angehäuften Stoffwechselprodukten befreien, die sonst den Tod der Zelle herbeiführen müssten? Bei Amöben[131] ist sogar die Ausscheidung geformter Elemente beobachtet worden. Aber selbst wenn keine solchen Beobachtungen vorliegen würden, so müsste man eine derartige Sekretionsmöglichkeit supponieren. Zeigen uns doch die Erfahrungen an Bakterien, dass dieselben schon durch die außerhalb der Zelle angehäuften Stoffwechselprodukte zu Grunde gehen können, wieviel schädlicher müssten also die innerhalb derselben angehäuften Produkte wirken. Mit einer solchen Ausscheidung von Zellinhaltsstoffen ist aber keineswegs immer der Tod der Zelle verbunden und man wird sie auch nicht einmal immer als pathologisch bezeichnen dürfen, selbst wenn es sich nicht nur um Stoffwechselprodukte, sondern um für gewöhnlich innerhalb der Zelle wirkende Enzyme handelt.

Gerade an den Bakterien kann man beobachten, dass die proteolytischen Enzyme nicht nur von den einzelnen Bakterienspecies, sondern auch von den einzelnen Stämmen derselben Species in wesentlich verschiedener Menge abgegeben werden, dass Alter der Kultur, Art der Fortzüchtung, die Zusammensetzung des Nährmediums einen wesentlichen Einfluss auf die Menge des sezernierten Enzyms ausüben, ohne dass dabei Differenzen in der Vermehrungsfähigkeit der Kulturen hervortreten.

Ueberträgt man eine solche Betrachtungsweise auf das Verhalten der Leukocyten im lebenden Organismus und im besonderen auf ihr Verhalten gegenüber eingedrungenen Bakterien, so gelangt man zunächst zu dem Schluss, dass die Thätigkeit der Leukocyten nicht so einfach gestaltet sein kann, wie es die Anhänger der Phagocytosetheorie annehmen. Dass die Leukocyten als Phagocyten unter bestimmten Bedingungen wirken können, ist fraglos und ihre Thätigkeit, als Fresszellen zu wirken, ist sicher auch für die Abwehr von pathogenen Mikroorganismen unter Umständen von großer Bedeutung. Die Frage ist nur, ob damit ihre Thätigkeit erschöpft ist. Dass sie unter allen Umständen in lebendem Zustande kein Alexin abzugeben vermögen, ist in hohem Grade unwahrscheinlich, nachdem die Versuche Latschtschenkos und Trommsdorffs gezeigt haben, dass man auch aus lebenden Leukocyten Alexin gewinnen kann. Eine Sekretion ist also jedenfalls möglich. Ob eine solche aber eintritt oder ob die Phagocytose in den Vordergrund tritt, das wird von sehr vielen Faktoren abhängen. Betrachten wir zunächst den relativ einfacheren Fäll, dass die augenblickliche Zusammensetzung der Körpersäfte auf die Phagocyten einen Reiz ausübt, ein Zustand, der beispielsweise nach jeder Nahrungsaufnahme eintreten kann. Wir wissen, nicht nur aus den Untersuchungen der physiologischen Chemiker (z. B. über die Nukleïnsubstanzen, Kossel u. a.), sondern auch aus den neuesten Immunisierungsversuchen mit Zellen, dass gleichartige Zellen verschiedener Tierspecies, und also auch die Leukocyten, eine verschiedene

Zusammensetzung haben. Ist es unter solchen Umständen denkbar, dass, selbst ein genau gleicher Reiz vorausgesetzt, der Leukocyt des Hundes in gleicher Weise reagiert wie der des Kaninchens? Wird es nicht vielmehr eine Zusammensetzung der Körpersäfte geben müssen, die auf die Leukocyten des Kaninchens nicht mehr als Reiz wirkt, während sie die Leukocyten des Hundes bereits zu einer Sekretion von Stoffwechselprodukten oder von Enzymen veranlasst und vielleicht beim Meerschweinchen schon den Untergang einer Anzahl von Leukocyten herbeiführt? Damit ist schon für die Norm nicht nur ein Unterschied zwischen den einzelnen Tierspecies, sondern ein ewiger Wechsel im Gehalt der Säfte der einzelnen Individuen der gleichen Species an Alexinen ermöglicht. Wenn wir aber nun weiter den Kampf gegen die Bakterien betrachten, so ergiebt sich noch eine viel größere Variationsreihe. Die positiv chemotaktische Wirkung der Bakterien ist je nach Species, Alter, Menge der gebildeten, zum Teil negativ chemotaktisch wirkenden Stoffwechselprodukte (Buchner [132]) eine verschieden stark ausgesprochene und demgemäß muss auch die Reizwirkung sich bei den Leukocyten verschieden äußern. Mag man immerhin einen Zustand, in dem die Leukocyten zu einer teilweisen Abgabe ihrer Inhaltsstoffe veranlasst sind, schon als einen an der Grenze des Pathologischen stehenden bezeichnen. Dass aber ein solcher Zwischenzustand zwischen Leben und Tod der Zellen existiert, erscheint mir auch nach den mit der Endotryptase der Hefezellen gemachten Erfahrungen durchaus wahrscheinlich. Nur so finden z. B. die abweichenden Beobachtungen von Will [133] über die Entstehung der Endotryptase ihre Erklärung. Solche Reizerfolge brauchen durchaus nicht immer der mikroskopischen Analyse zugänglich zu sein. Nimmt man aber eine derartige Reihe von Reizerfolgen bei den Leukocyten:

1. Chemotaxis,
2. Fressthätigkeit oder Abgabe von Alexinen,
3. Zelltod

an, deren Phasen je nach der Stärke des einwirkenden Reizes eintreten, so verliert das normale Auftreten der Alexine im Blute, ferner die Thatsache, dass bald mehr die Phagocytose, bald mehr die Wirkung der im Blute gelösten Alexine im Kampfe gegen die Infektionserreger in den Vordergrund tritt, sehr viel von ihren Rätseln. Einen einseitigen Standpunkt, den der Phagocytose oder den der reinen Alexinwirkung in dieser Frage zu vertreten, dürfte nach den vorliegenden Thatsachen unmöglich und für den weiteren Fortschritt in der Erkenntnis dieses schwierigen Gebietes nur ein Hindernis bieten. Wenn man die Grundthatsachen zugiebt, dass ein aktives Einwirken der Leukocyten nur auf einen Reiz von seiten der Bakterien erfolgt, sowie dass mit dem Ausscheiden von Inhaltsstoffen aus den Leukocyten noch nicht unter allen Umständen der Tod derselben erfolgen muss, dass ferner ein ständiges Zugrundegehen von Leukocyten auch in der Norm und damit eine Ausscheidung von baktericiden Stoffen eintritt, und wenn man schließlich vor allem die Art und Stärke des Reizes als entscheidend für den Ablauf der Prozesse ansieht, so gewinnt man eine breite allgemein physiologische Basis für die Betrachtung dieser Vorgänge, die einer einseitigen Betrachtungsweise den Boden entzieht.

Wenn wir somit in den Leukocyten eine der Hauptquellen der Alexine sehen dürfen, so ist damit keineswegs gesagt, dass sie als die

einzige Quelle zu betrachten sind. Allerdings ist über die Beteiligung der anderen Organzellen an der Alexinproduktion wenig bekannt. Die von Conradi[134] beschriebenen, bei der Autolyse der Organe gebildeten baktericiden Stoffe haben mit den Alexinen nichts Gemeinsames: sie sind äußerst hitzebeständig, alkohollöslich, treten erst nach dem Tode der Zellen auf. Die Untersuchungen von Brieger, Kitasato und Wassermann[135], sowie von Kondratjeff[136], die Conradi anführt, sind gleichfalls hier nicht einschlägig, da sie sich vorwiegend auf die antitoxische Wirkung der Organe beziehen. Die Extraktionsmethoden, die Hankin[137] und Christmas[138] zur Darstellung der Alexine aus Organen anwandten, waren, den damaligen Kenntnissen über die Alexine entsprechend, unvollkommen. H. Bitter[139] fand bei Nachprüfung ihrer Resultate einzig im Thymusauszug baktericide Substanzen, die beim Erhitzen auf 65° vernichtet wurden. Die Untersuchungen von Livingood[140] sind gleichfalls mit ganz unvollkommenen Methoden angestellt, die auch thatsächlich keine labilen baktericiden Substanzen in den Organen erkennen ließen. Die richtigste, weil schonendste Extraktionsmethode hat Wauters[141] angewandt, der die gewogenen Organemulsionen mit abgemessenen Mengen von auf 60° erwärmtem Serum behandelte. Er konnte auf diese Weise feststellen:

1. dass Gehirn, quergestreifte Muskulatur, Thymusdrüse fast unwirksam sind;
2. Leber, Nieren, Pankreas, Nebennieren und Hoden eine mittlere, in weiten Grenzen schwankende Aktivität besitzen;
3. dass Lungen, Bindegewebe stark baktericid wirken und die stärkste Wirksamkeit das rote Knochenmark besitzt.

Die baktericide Fähigkeit der Solitärfollikel war gleich Null. Die Milz zeigte, ebenso wie die Lymphdrüsen, eine bedeutend schwächere Wirksamkeit wie das Knochenmark. Wauters kommt, wie schon erwähnt, zu dem Schluss, dass die baktericide Substanz wesentlich von den Myeloblasten stamme und dass die baktericide Wirkung des fibrillären Bindegewebes wesentlich von den Leukocyten herrühre, welche das Gewebe infiltrieren. Die Untersuchungen von Wauters beziehen sich nur auf die Organe von Tauben und Kaninchen, als Prüfungsobjekte wurden nur Staphylokokken und Heubazillen gewählt. Sie sind also auch noch nicht ausgedehnt genug, um die Frage nach der Quelle und Verteilung der baktericiden Substanzen im Organismus endgiltig zu entscheiden. Jedenfalls sprechen sie aber dafür, dass wir die Myeloblasten des Knochenmarkes als eine Hauptquelle der baktericiden Substanzen zu betrachten haben.

6. Schwankungen der natürlichen Widerstandsfähigkeit.

Die bisherigen Ausführungen über die Bedeutung der Phagocytose und Alexine für die natürliche Widerstandsfähigkeit lassen schon erkennen, dass dieselbe gewissen Schwankungen unterworfen sein muss. Die Phagocytose ist eine Erscheinung, die nur auf bestimmte Reize hin eintritt — mag es sich um Nahrungsaufnahme oder um eingedrungene Mikroorganismen handeln. Der Alexingehalt ist, wie man sich leicht, namentlich durch baktericide Versuche mit Menschenblut überzeugen kann, innerhalb weiter Grenzen schwankend (s. z. B. Trommsdorff[142]), selbst wenn zur Prüfung die gleiche Bakterienart benützt und selbst wenn das Blut desselben Individuums zu verschie-

denen Zeiten untersucht wird. Diese Erscheinung kann nicht auffallen, wenn wir bedenken, dass so enge Beziehungen zwischen Leukocyten und Alexinen bestehen, dass das Auftreten der Alexine, abgesehen von der Alexineproduktion aus anderen Quellen, zum Teil durch Zugrundegehen von Leukocyten, zum Teil durch Sekretion der Leukocyten auf bestimmte Reize hin erfolgt und dass bei der Labilität der Alexine, die nur wenige Stunden bei einer Temperatur von 37° haltbar sind, ein fortwährendes Zugrundegehen und ebenso eine fortwährende Regeneration derselben stattfinden muss, wobei Untergang und Neubildung in ihrer Größe selbstverständlich nicht parallel zu verlaufen brauchen. Auch die tägliche Erfahrung lehrt uns, dass solche Schwankungen in der natürlichen Resistenz vorhanden sein müssen. Wir sehen, dass soziale Einflüsse, wie ungesunde Wohnung, ungenügende Ernährung, psychische Einwirkungen, wie Kummer und Sorgen die Entstehung von Infektionen auch bei Personen mit ursprünglich kräftiger Konstitution begünstigen und dass namentlich die erstgenannten Faktoren der Ausbreitung von epidemischen Krankheiten Vorschub leisten. Die oft zu beobachtende Thatsache, dass starke psychische Einflüsse die Entstehung von akuten Magen-Darmerkrankungen begünstigen, lässt uns einen derartigen Einfluss besonders deutlich erkennen. Durch eine solche Betrachtungsweise werden die Schwankungen der natürlichen Resistenz bei ein und demselben Individuum verständlich. Dass bei verschiedenen Individuen der höheren Tierklassen die Größe der Resistenz gegenüber ein- und demselben Infektionserreger nicht die gleiche zu sein pflegt, ist schon eingangs erörtert worden.

Die unter bestimmten natürlichen Verhältnissen vorkommenden Schwankungen in der natürlichen Widerstandsfähigkeit, vor allen im Alexingehalt, sind nicht sicher festgestellt. Die Schwankungen, die durch psychische Einflüsse u. s. w. bedingt sind, dürften ihrer Intensität nach so geringe sein, dass sie der Untersuchung nicht zugänglich sind. Die nach Schütze & Scheller [143] rasch eintretende Regeneration der Komplemente gestaltet die Feststellung noch schwieriger.

Dagegen haben wir eine Reihe von experimentellen Untersuchungen, in denen künstlich teils eine Steigerung, teils eine Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit herbeigeführt wurde, und eine fernere Reihe, in denen das Verhalten des Organismus bezw. seines Alexingehaltes während der Infektion untersucht wurde.

Diese letzteren Untersuchungen sollen hier zuerst behandelt werden, weil sie weitaus das größte Interesse beanspruchen dürfen.

7. Aeußerungen der natürlichen Widerstandsfähigkeit im infizierten Organismus.

Wie bereits angeführt wurde, haben wir die Phagocytose einerseits, den Alexingehalt des Blutes auf der anderen Seite als die wichtigsten Aeußerungen der natürlichen Widerstandsfähigkeit zu betrachten.

Die Reaktion des infizierten Organismus, soweit sie sich in Form der Phagocytose kundgiebt, wird in diesem Handbuch von anderer Seite besprochen werden und kann daher hier übergangen werden.

Wenn der Alexingehalt des Blutes thatsächlich von Bedeutung für den Kampf gegen die eingedrungenen Mikroorganismen ist, so müssen wir erwarten, dass derselbe bei einer tödlich verlaufenden Infektion ante mortem sinkt. Dass dies thatsächlich der Fall, geht schon aus

den Untersuchungen von Szekely & A. Szana[144], sowie von Gatti[145] hervor, die übereinstimmend in den letzten Stadien der Milzbrand- und Pneumokokken-Infektion bei Kaninchen eine Herabminderung des Alexingehaltes fanden. Die entgegenstehenden Befunde Conradis[146] sind noch in jüngster Zeit von Wilde[147] widerlegt worden, der gleichfalls nachweisen konnte, dass zu der Zeit, wo der Kreislauf des infizierten Kaninchens bereits mit Milzbrandbazillen überschwemmt ist, die Alexine entweder völlig aus dem Blute verschwinden oder sich doch stark vermindern. Für die Vorgänge bei der Injektion fremden Blutes ist dies von Schütze & Scheller[342] nachgewiesen worden. — Dass auch bei infektionskranken Menschen die baktericide Kraft des Serums abnimmt, ist in jüngster Zeit von Löwenstein[343] gezeigt worden.

Diese Erscheinung hat zur Voraussetzung, dass die baktericide Substanz bei der Reaktion von den eingedrungenen Mikroorganismen entweder zerstört oder gebunden wird, jedenfalls aber bei der Reaktion verbraucht wird. Thatsächlich beweisen eine ganze Reihe von Versuchen, wie schon oben erwähnt, dass ein Verbrauch stattfindet. Schon Nissen[148] hatte beobachtet, dass das Blut eines Tieres an mikrobicider Kraft verliert, wenn vorher größere Mengen von Bakterien in die Blutbahn injiziert wurden. Seine Resultate wurden im wesentlichen von Bonaduce[149], Bastin[150], sowie von Denys & Kaisin[151] bestätigt. Lebende und tote Bakterien üben den gleichen Einfluss aus, während die von Schneider[152] festgestellte Wirkung der löslichen Stoffwechselprodukte der Bakterien auf die Alexine nach Bails (l. c.) Untersuchungen nicht so hoch zu veranschlagen ist. Nach Bail werden die Alexine durch diejenigen Bakterien in abgetötetem Zustande am kräftigsten beeinflusst, deren Widerstandskraft gegen das Serum im lebenden Zustande am größten ist, sie werden aber durch die Bakterien nicht zerstört. Vielmehr ist nach den Untersuchungen Wildes (l. c.) eine chemische Bindung anzunehmen, die von der Menge und Zeit, in welcher die Bakterien mit dem Serum in Konakt kommen, sowie der Temperatur, bei welcher die Mischungen gehalten werden, abhängig ist. Bei 0° findet keine oder nur ganz unbedeutende Bindung des Alexins an die Bakterien statt.

Die Frage, ob im infizierten Organismus ein Alexinverbrauch stattfindet, darf also bejaht werden und der Verbrauch findet seine Erklärung nicht durch Zerstörung, sondern durch Bindung der Alexine, die man sich nach den oben angeführten Anschauungen von Ehrlich als aus zwei Komponenten, Zwischenkörper und Komplement, bestehend denken kann, an die Bakterien.

Damit ist aber eigentlich erst das Verschwinden der natürlichen Widerstandsfähigkeit im letzten Stadium der Infektion erklärt. Ob im ersten Stadium der Infektion eine Steigerung des Alexingehaltes stattfindet, ob also der Organismus auch auf den durch die Infektion gesetzten Reiz mit einer Vermehrung der Alexine reagiert, ist nicht so sicher festgestellt. Gattis (l. c.) Versuche sprechen dafür, dass bei der Milzbrand- und Pneumokokken-Infektion eine solche stattfindet. Ob aber, wie Denys & Kaisin (l. c.) einmal angenommen haben, die Reaktion so weit geht, dass das gegen Milzbrand für gewöhnlich unwirksame Hundeblut baktericide Eigenschaften gewinnt, sobald der Hund infiziert wird, muss nach den Untersuchungen von Lubarsch[151], Bail[155] und weiteren von Denys & Havet[156] zum mindesten sehr zweifelhaft erscheinen.

Dass eine Infektion, die von einer Hyperleukocytose gefolgt ist, zu einer Steigerung des baktericiden Vermögens des Blutes führen muss,

geht aus den Versuchen hervor, die über die künstliche Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit angestellt wurden (s. weiter unten). Ob aber eine solche Hyperleukocytose im Verlaufe einer Infektion eintritt, wird, abgesehen von den Eigenschaften des infizierenden Mikroorganismus, wesentlich von der individuell sehr verschiedenen Reaktionsfähigkeit des Organismus abhängen. Auch hier ist der durch die Bakterien bezw. ihre Stoffwechselprodukte gesetzte Reiz sicher häufig nicht stark genug, um eine solche Reaktion d. h. die Sekretion der Alexine durch die Leukocyten oder andere Zellen hervorzurufen.

Als eine günstige Reaktion, die zu einer Vermehrung der natürlichen Widerstandsfähigkeit führt, hätte man nach den Untersuchungen von Fodor & Rigler[157] auch die Steigerung der Blutalkaleszenz zu betrachten. Fodor & Rigler beobachteten, dass nicht nur die künstliche Darreichung von Alkali die Resistenz der Tiere gegen Infektionen steigert, sondern dass auch bei günstig verlaufenden Infektionen und Intoxikationen mit Bakteriengiften nach einer anfänglichen Abnahme der Alkaleszenz des Blutes eine Zunahme derselben erfolgt. Das Blut der Tiere mit höherer Blutalkaleszenz besitzt eine stärkere baktericide Wirksamkeit gegen pathogene Mikroorganismen, wodurch die günstige Wirkung der Alkaleszenzsteigerung ihre Erklärung finden würde. Nach Hamburger[158] erklärt sich so auch die lokale Erhöhung der natürlichen Widerstandsfähigkeit, die bei Stauung und Entzündung auftritt. Man wird jedenfalls gut thun, diese Beobachtungen über günstigen Einfluss der Blutalkaleszenz nicht zu verallgemeinern: auch hier wird die Art des infizierenden Mikroorganismus eine große Rolle spielen, ebenso wie der infizierte Organismus. Die Reaktion wird nicht in allen Fällen eintreten oder — wenn sie eintritt, nicht immer mit einem Stillstand der Infektion verbunden sein.

Bei nicht tödlich verlaufenden Infektionen gestaltet sich die Frage, wie sich die natürliche Widerstandsfähigkeit verhält, überhaupt viel schwieriger. Je länger der Prozess dauert, um so mehr treten neben den Aeußerungen der natürlichen Resistenz auch die Erscheinungen der erworbenen Immunität in den Vordergrund, wie auch Radziewski[159] hervorhebt. Die durch den Einfluss der Alexine aufgelösten Bakterienleiber geben gleichzeitig zur Antikörperbildung Veranlassung und so treten die Komplemente z. T. mit Immunkörpern in Aktion gegen die noch vorhandenen lebenden Bakterien.

8. Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit.

Schon in den einleitenden Bemerkungen zu diesem Kapitel wurde darauf hingewiesen, dass wir den sozialen Einflüssen eine besondere Wichtigkeit für die Entstehung von Infektionskrankheiten, insbesondere für die Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit zusprechen müssen.

Es ist nur natürlich, dass sich die Aufmerksamkeit hier auf die Faktoren »Luft und Ernährung« gerichtet hat. So klar bewiesen der Einfluss einer Wohnung mit schlechter Luft, einer Unterernährung durch die tägliche Erfahrung erscheint, die experimentelle Aufklärung der Vorgänge lässt doch noch zu wünschen übrig.

Den Einfluss der Luft hat Bergey[160] dadurch zu studieren versucht, dass er mit stark abgeschwächten Kulturen von Milzbrand und Tuberkulose geimpfte Tiere eine vielfach geatmete (Brown-Séquard) oder

künstlich mit CO_2 beladene Luft atmen ließ (1 Mon. hindurch). Beim Milzbrand zeigte sich gar kein Unterschied in der Resistenz zwischen den so behandelten und den Kontrolltieren, bei der Tuberkulose starben die behandelten Tiere früher, was vielleicht auch auf veränderte Nahrung zu beziehen ist.

Bezüglich der Ernährung ist als eine der interessantesten Beobachtungen, die für die ganze Lehre von der natürlichen Immunität bedeutungsvoll ist, diejenige von Moro[160a] zu verzeichnen, dass, obwohl weder Menschen- noch Kuhmilch baktericide Eigenschaften besitzen, das Serum von Brustkindern stärker baktericid und hämolytisch wirkt, als das von künstlich genährten. Zur Erklärung nimmt Moro an, dass mit der Milch der Mutter alexogene Stoffe übertragen werden. Experimentell haben Canalis & Mopurgo[161] zwar nachgewiesen, dass namentlich die gegen Milzbrand refraktären Tauben durch Hungern für die Infektion empfänglich werden — allein Baumgarten weist mit Recht auf Czaplewskis und Metschnikoffs Beobachtungen hin, nach denen der Immunitätsgrad der Tauben gegen Milzbrand nach Species, Rasse und Alter sehr wechselt. Die vorliegenden Versuche an infizierten Tieren, auch die Castellinos[162], gestatten jedenfalls keine weitgehenden Schlüsse. Ueber den Alexingehalt im Blute hungernder oder unterernährter Tauben und Kaninchen berichtet London[163], dass er sich stark vermindere oder ganz verschwinde. Meltzer & Norris[164] konnten dies für die baktericide Aktion des Hundeblutes auf Typhusbazillen allerdings nicht bestätigen, und ebensowenig Rosatzin[165] für die Wirkung auf Milzbrandbazillen. Wenn auch die Versuche Londons zu Recht bestehen sollten, so ist die Veränderung des Gesamtstoffwechsels im Hungerzustande eine so gewaltige, dass man die verminderte Widerstandsfähigkeit gerade in diesem Falle nicht einfach mit der verminderten baktericiden Aktion des Blutes identifizieren kann. Interessant ist die Beobachtung von Josué & Roger[166], dass nach vorausgegangener Inanition infizierte und dann wieder gut ernährte Tiere sich sogar als widerstandsfähiger erweisen, was auf die während der Inanition stattfindende reichliche Zellenproliferation im Knochenmark zurückgeführt wird.

Noch weniger ist in experimenteller Beziehung über die Wirkung von Ernährungsstörungen auf die natürliche Widerstandsfähigkeit bekannt. Die ärztliche Erfahrung hat seit langem gelehrt, dass beim Diabetes mellitus im vorgeschrittenen Stadium eine ausgesprochene Neigung zu Lungentuberkulose und septischen Prozessen bestehen kann. Die Versuche Leos[167], der diese Frage durch experimentell erzeugten Phloridzindiabetes zu klären suchte und dadurch die Unempfänglichkeit der Ratten für Milzbrand, der weißen Mäuse für Rotz aufheben konnte, gaben wohl einen Anhaltspunkt, aber keine definitive Klärung insofern, als hier neben der Zuckerbildung auch andere giftige Wirkungen des Phloridzins eine Rolle spielen können. Die Angaben von Calabrese & Pansini[168], dass ein geringer Traubenzuckerzusatz zum Blutserum dessen baktericide Wirkung wesentlich beeinträchtigt, ist bis jetzt nirgends bestätigt worden. Wenn, worauf die Versuche von Fodor, Rigler, Hamburger (s. oben) hinweisen und wie London durch längere Darreichung kleiner Dosen von Salzsäure bewiesen hat, eine Herabsetzung der Blutalkaleszenz zu einer Verminderung der baktericiden Wirkung des Blutserums führt, so könnte dieses Moment zur Erklärung der geringen Widerstandsfähigkeit der Diabetiker gegen Infektionen heran-

gezogen werden: denn namentlich in den letzten Stadien der Diabetes sinkt durch Säurevergiftung (Oxybuttersäure etc.) nach Magnus-Levy[169] der Alkaleszenzgehalt des Blutes ganz wesentlich.

Auch über die Beziehungen nervöser Erkrankungen, die so häufig in trophischen Störungen ihren Ausdruck finden, zur natürlichen Widerstandsfähigkeit ist wenig Sicheres festgestellt. Die Neigung der Paralytiker zu phlegmonösen Prozessen führt Idelsohn[170] auf die mangelnde oder herabgesetzte baktericide Wirkung des Blutes zurück: unter 32 Fällen war das Blut in 15 völlig wirkungslos gegen Staphylokokken, 9mal war die Wirkung eine im Vergleich zu normalen oder nichtparalytischen Individuen eine herabgesetzte, nur 8mal deutlich vorhanden. Man wird Jolly beistimmen müssen, der, von der Anschauung ausgehend, die nur mangelhaft mögliche Pflege der Paralytiker verschulde die septischen Prozesse, eine größere Versuchsreihe zur Bestätigung der Idelsohnschen Beobachtungen fordert. Im Tierexperiment konnte Drago[171] nachweisen, dass die Durchtrennung des Rückenmarks im Lumbodorsalteil bei Hunden die normale Unempfänglichkeit für Anthrax- und Coliinfektionen bedeutend herabsetzt und dem Serum der Tiere die baktericide Wirkung gegen Bact. coli nimmt. Interessant ist, dass auch Drago als wesentliche Faktoren für diesen Vorgang die nach der Durchtrennung des Rückenmarks eintretende Herabsetzung der Blutalkaleszenz und Hypothermie ansieht. Durch längere Reizung des freigelegten und unterbundenen Ischiadicus konnte London (l. c.) eine Verminderung der baktericiden Wirkungen des Blutserums erzielen. Keine sehr große Beweiskraft für diese Frage kann man den Experimenten Cenis[172] zusprechen, der Kreatin, Chloral, Bromkali, Kokaïn lokal auf die Hirnrinde applizierte und diese letztere elektrisch reizte und darnach bei Tauben und Kaninchen nach Anwendung deprimierender Mittel (Chloral, Bromkali u. s. w.) eine höhere Empfänglichkeit für Infektionen, bei Hunden und Kaninchen auch ein Sinken der baktericiden Wirkung des Blutes beobachtet haben will. Derartige Eingriffe sind zu roh und vielseitig wirkend. Aus dem gleichen Grunde kann man auch wenig aus den Versuchen Londons[173] schließen, der Tauben durch Abtragung der Großhirnrinde für Milzbrand empfänglich machte.

Für die Muskelermüdung haben Charrin & Roger[174] schon 1890 durch Versuche mit Tieren, die sich in einer rotierenden Trommel befanden, einen begünstigenden Einfluss auf die Infektion der weißen Ratten mit Milzbrand und Rauschbrand nachgewiesen. Ceni[175] will bei Schafen und Hunden im Vergleich zu möglichst gleichartigen Kontrolltieren nach kurzdauernder Muskelanstrengung eine Abnahme der baktericiden Wirkung des Blutes auf Typhus- und Milzbrandbazillen gefunden haben, die er mit der Blutalkaleszenz in Beziehungen zu bringen sucht. Dabei sei bemerkt, dass nach Cohnstein[176], Wetzel[177] u. a. auch die Muskelarbeit eine Herabsetzung der Blutalkaleszenz zur Folge hat.

Die unzweifelhafte Schädigung der natürlichen Widerstandskraft durch Erkältungen ist in neuerer Zeit durch Versuche von Lode[178] etwas geklärt worden. An nur rasierten, rasierten und abgekühlten, sowie an einfach abgekühlten Tieren konnte Lode feststellen, dass die so behandelten Tiere künstlichen Infektionen leichter unterliegen als normale Tiere. Ein Zusammenhang mit der baktericiden Wirkung des Blutes ließ sich nicht feststellen. Lode betrachtet die Herabsetzung der Eigenwärme als Hauptfaktor für die Schädigung des Organismus

und glaubt, dass in manchen Fällen auch reflektorisch durch den Kältereiz ausgelöste Veränderungen der Schleimhäute die Wucherung der Krankheitserreger begünstigen. Kisskalt nimmt an, dass die durch den Kältereiz auf die Haut hervorgerufene arterielle Hyperämie der inneren Organe, auch der Schleimhäute, in den Atemwegen ein Moment darstelle, welches die Ansiedelung der Bakterien begünstige; denn während mit der venösen Hyperämie eine Alkaleszenzsteigerung im Blute verbunden sei, bewirke eine arterielle Hyperämie eine Abnahme der Alkaleszenz des Blutes und begünstige damit auch eine Vermehrung der Bakterien (Hamburger, Fodor). Auch Dürck[180] sieht, soweit es sich um die Pneumonie handelt, in der Erzeugung einer akuten intensiven Hyperämie der Lunge vor allem die schädliche Wirkung der Erkältung, die den schon vorher in der Lunge ansässigen Krankheitserregern Gelegenheit zur Vermehrung und Entfaltung entzündungserregender Eigenschaften giebt. Es gelang ihm beim Tier durch künstliche Erkältung Lungenentzündung zu erzeugen, welche den Charakter echter lobärer, fibrinöser, mycetischer Pneumonieen hat. Löwit[181] hat durch Abkühlung bei Kaninchen eine Verarmung des Blutes an Leukocyten erzielen können, die er als Leukopenie bezeichnet. Diese Leukopenie ist von einer Hyperleukocytose gefolgt. Dass die anfängliche Hypoleukocytose auch hier ein begünstigendes Moment für die Infektion darstellt, darf als wahrscheinlich gelten, ob es aber überhaupt jemals gelingen wird, durch den Tierversuch das Wesen einer Schädigung aufzuklären, für deren Wirkung auf den Menschen individuelle Verschiedenheiten eine so große Rolle spielen, muss sehr zweifelhaft erscheinen. Das Vorhandensein eines Locus minoris resistentiae, der bei den einzelnen Individuen ein verschiedener ist, ist jedenfalls die Vorbedingung für die Wirkung des Kältereizes. Dass dieselbe Person auf die Erkältung meist mit der gleichen Erkrankung reagiert, weist darauf hin, dass hier anatomische oder physiologische Abweichungen, vielleicht schon angeborener Art, vorliegen; denn man trifft auch ganze Familien, die auf eine Erkältung beinahe stets mit der gleichen Erkrankung, z. B. mit einer Angina reagieren.

So wahrscheinlich es von vornherein erscheint, dass ein durch Giftwirkung geschwächter Organismus eine geringere Resistenz gegen Infektionen zeigt, aus der ärztlichen Erfahrung ist nur wenig darüber zu entnehmen. Die akuten Vergiftungen bieten zu solchen Beobachtungen, weil zu rasch verlaufend, keine Gelegenheit, bei den chronischen ist es immer schwer zu entscheiden, ob ein zufälliges Zusammentreffen der beiden Noxen vorliegt oder ob tatsächlich durch die Vergiftung die Entwicklung der Infektion begünstigt wurde. Unter solchen Umständen können auch die experimentellen Untersuchungen über diesen Punkt keine allzu große Bedeutung beanspruchen. Für die Mineralgifte (Arsenik, Jod, Sublimat) haben Bentivegna & Corini[182] in neuerer Zeit festgestellt, dass je nach der Dosis eine Hyperleukocytose, oder Hypoleukocytose (bei stärkeren Gaben) eintritt und damit einhergeht eine Vermehrung bezw. Verminderung der baktericiden Kraft und Alkaleszenz des Blutes. Die Untersuchungen Matteis[183] über die gewerblich wichtigen Gase (CO, CO_2, SH_2, CS_2) ergaben, dass Infektionen mit Milzbrand-, Rauschbrand-, Coli-, Typhus-, Hühnercholera-, Cholerabazillen und Pneumokokken bei Tieren, die chronisch mit solchen Gasen vergiftet wurden, rascher verlaufen. Die so behandelten Tiere sind auch noch für abgeschwächte Infektionserreger empfänglich, und falls sie von Haus aus unempfänglich oder wenig empfänglich für die

betreffende Infektion sind, so verlieren sie ihre natürliche Immunität. Die gewerbehygienischen Erfahrungen geben keine sicheren Anhaltspunkte dafür, dass auch beim Menschen sich eine derartig herabgesetzte Resistenz gegen akute Infektionskrankheiten nach ständiger Einatmung solcher Gase zeigt und über den praktisch wichtigsten Punkt, wie sich so behandelte Tiere gegen die Tuberkulose, also eine chronische Infektionskrankheit, verhalten, bringen die Untersuchungen Matteis keinen Aufschluss, so dass sie unter solchen Umständen sehr an Bedeutung verlieren.

Mit Rücksicht auf das Verhalten der operierten Kranken sind die Feststellungen Londons[184] von Interesse, dass die Chloroformnarkose die baktericiden Wirkungen des Blutes nicht verändert, sowie diejenigen von Innocente & Zagari[185], dass Chloralisierung den Hund nicht für Milzbrand empfänglich macht, trotzdem die Blutalkaleszenz sinkt.

Weitaus das meiste praktische Interesse bezüglich der Giftwirkungen darf man den Untersuchungen über die prädisponierende Rolle des Alkohols bei Infektionskrankheiten beimessen. Auch der Alkohol bewirkt nach Innocente & Zagari (l. c.) eine Herabsetzung der Blutalkaleszenz. Für die künstliche Cholerainfektion der Kaninchen konnte Thomas[186] nachweisen, dass alkoholisierte (in zwei Tagen 16—20 ccm Alc. abs. 4—5fach verdünnt) Kaninchen etwa 6fach empfänglicher sind, wie normale. Als Ursache dieser erhöhten Prädisposition betrachtet Thomas die durch den Alkohol bedingte Beeinträchtigung des Stoffwechsels und der cellulären Funktionen, besonders aber die von ihm experimentell nachgewiesene Herabsetzung der bakterienfeindlichen Wirkung des Blutserums. Laitinen[187] will bei Alkoholgaben, gleichviel ob in wenigen großen oder in zahlreichen kleinen Dosen verabfolgt, eine Steigerung der Empfänglichkeit von Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben, Hühnern gegen Milzbrand, Tuberkelbazillen, Diphtherietoxin beobachtet haben. Auch Goldberg[188] sah eine Herabsetzung der natürlichen Immunität bei Tauben, die akut oder chronisch mit Alkohol vergiftet und mit Milzbrand infiziert wurden.

Die urämische Intoxikation, welche der Unterbindung der Ureteren folgt, führt in ihren letzteren Stadium nach London (l. c.) zu einem allmählichen Schwinden der baktericiden Wirkung des Blutserums.

Die rasche postmortale Verwesung von Menschen und Tieren, die durch Klapperschlangengift zu Grunde gegangen sind, veranlasste Ewing[189], die baktericide Wirkung des Blutes von Kaninchen zu prüfen, die solches Gift injiziert erhalten hatten: sie war, sofern die Tiere 3 Stunden nach der Injektion zu Grunde gingen, gegen Bac. anthracis, B. coli vollständig verschwunden.

9. Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit.

Nach dem früher Gesagten kann es keinem Zweifel unterliegen, dass wir in jedem Entzündungsprozesse eine lokale Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit zu erblicken haben. Der erste, der, auf experimentelle Grundlage gestützt, eine derartige Auffassung vertreten hat, war H. Buchner[190] (1877). Durch einen in faule Fleischflüssigkeit gezogenen Faden, den er durch das Ohr eines Kaninchen zog, erzeugte er eine künstliche Entzündungslinie. Wenn er einige Stunden später in den oberen Teil des Ohres durch faule Fleischflüssigkeit eine Infektion setzte, so ging die Pilzwucherung und Gangrän nicht

über die künstliche Entzündungslinie heraus. Er schloss daraus, dass die Spaltpilze in dem entzündeten Teile so ungünstige Bedingungen antreffen können, dass ihre Lebensthätigkeit daselbst unmöglich gemacht wird und vertrat von da ab stets den Standpunkt, dass die Entzündung als günstiger reaktiver Prozess des Körpers gegen die eindringenden Infektionserreger zu betrachten sei. Diese Auffassung erhielt eine gewaltige Stütze durch die Untersuchungen von METSCHNIKOFF und LEBER. Vor allem wurde der Zusammenhang weiterhin so klargestellt, dass die Leukocytenansammlung bei der günstigen Winkung der Entzündung das wesentliche Moment sei. Die ferneren in dem Abschnitt über den »Ursprung der Alexine« angeführten Untersuchungen mussten zu der Auffassung führen, dass die Leukocyten nicht nur als Phagocyten, sondern als Alexinspender oder, wie BUCHNER sie nennt, Alexocyten wirken und dass neben der Zelle als solcher auch ihre Inhaltsstoffe in Aktion treten. Jedenfalls aber mussten die Versuche, eine lokale oder allgemeine Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit herbeizuführen, sich, soweit sie auf diesen Theorieen fußten, im wesentlichen darauf richten, eine lokale oder allgemeine Vermehrung der Leukocytenzahl zu bewirken. Dass daneben eine Hebung des allgemeinen Ernährungszustandes, durch Verbesserung der Wohnungs- und Ernährungsbedingungen, dass eine individuelle Hygiene (Hautpflege, Muskelaktion) zu einer Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit führen kann, zeigt die ärztliche Erfahrung. Von individuellen Maßnahmen ist allerdings bei chronischen Erkrankungen, wie der Tuberkulose, vor allem dann etwas zu erwarten, wenn eben noch keine Infektion eingetreten, sondern nach der schlechten Körperkonstitution des Individuums nur zu befürchten ist. Die Bestrebungen, durch Verbesserung der allgemeinen Lebensbedingungen die natürliche Widerstandsfähigkeit zu erhöhen, sind den Assanierungsarbeiten PETTENKOFERS zu vergleichen, die der öffentlichen Gesundheitspflege so großen Nutzen gebracht haben und wesentlich bestimmt waren, den Epidemieen in Friedenszeiten schon entgegenzuarbeiten. Die Maßnahmen dagegen, welche bei eingetretener akuter Infektion zu einer raschen Hebung der natürlichen Resistenz führen sollen, stehen auf einer Stufe mit den KOCHschen Isolierung-, Ueberwachungs- und Desinfektionsmaßnahmen, die sich in Kriegszeiten, also, wenn die Epidemieen herannahen oder bereits vereinzelte Erkrankungsfälle aufgetreten sind, bewährt haben. Schon aus diesem Vergleiche ergiebt sich, dass in praktisch-hygienischer Beziehung die Verbesserung der allgemeinen Lebensbedingungen, namentlich in Bezug auf Wohnung, Ernährung, berufliche Thätigkeit, für die Erhöhung der natürlichen Widerstandsfähigkeit mindestens so wichtig sind, als im einzelnen Falle unternommene Versuche, bei eingetretener Infektion noch sozusagen im letzten Moment alle Hilfskräfte des Organismus in Aktion treten zu lassen. Ganz besonders gilt dies für den Kampf gegen die Tuberkulose. Bis jetzt hat man sich gewiss mit vollem Recht wesentlich mit Isolierungs-, Desinfektions- und Heilungsmaßregeln begnügt. Aber man sollte auch in nationalökonomischer Hinsicht beachten, dass jede Verbesserung der Wohnungs- und Ernährungsverhältnisse breiter Schichten auch eine Abwehr der Tuberkulose bedeutet, dass dagegen jedes gesetzgeberische Vorgehen, welches zu einer länger dauernden Verteuerung von Brod, Fleisch, Wohnung u. s. w. führt, geeignet ist, die natürliche Widerstandsfähigkeit gerade derjenigen Volkskreise ungünstig zu beeinflussen, die am meisten der Gefahr einer tuberkulösen Infektion aus-

gesetzt sind. Vor allem sollte man aber mehr, wie bisher, den Kindern tuberkulöser Eltern seine Aufmerksamkeit zuwenden und nicht nur die Infektionsmöglichkeit durch Isolierung der Kranken, Sputumdesinfektion u. s. w. herabzusetzen suchen, sondern sie auch frühzeitig »assanieren«, d. h. ihre Resistenz durch besondere Pflege in Bezug auf Wohnung, Ernährung, körperliche Uebung zu erhöhen suchen.

An einer solchen Betrachtungsweise wird dadurch nichts geändert, dass wir über den Einfluss allgemeiner Lebensbedingungen auf die natürliche Widerstandsfähigkeit recht wenig Sicheres wissen. Bei der klinischen Analyse des einzelnen Falles, bei der statistischen einer großen Zahl von Fällen lassen sich die Einflüsse der einzelnen Faktoren, wie z. B. Klima und Ernährung, nicht trennen. Wenn wir z. B. feststellen können, dass die Bevölkerung südlicher Länder eine geringere Sterblichkeit an einzelnen Infektionskrankheiten aufweist, so ist es kaum nachzuweisen, ob hier dem wärmeren Klima oder der vorwiegend vegetabilischen Nahrung ein größerer Einfluss zukommt.

Bezüglich der Nahrung können wir uns zu Gunsten der Fleischnahrung, wie bereits erwähnt, höchstens darauf berufen, dass die pflanzenfressenden Tiere im allgemeinen den Infektionen mit Bakterien leichter zugänglich wie die fleischfressenden. Wenigstens sprechen die Erfahrungen mit den üblichen Versuchstieren, von denen der Hund gegenüber den uns bekannten Infektionserregern das widerstandsfähigste Tier ist, dafür. Im Experiment konnte noch keine sichere Entscheidung gewonnen werden. FESER und C. MÜLLER[191] wollten für den Milzbrand eine größere Empfänglichkeit von pflanzenfressenden Ratten im Gegensatz zu fleischfressenden gefunden haben. BIDDERS Theorie, dass Armut an Natron, Reichtum an Kalisalzen für die Tuberkulose empfänglich mache, konnte von E. ISRAËL[192] widerlegt werden. Für den Milzbrand konnte STRAUSS[193] die FESERschen Ansichten nicht bestätigen. In eigenen Versuchen konnte ich zwischen vier Hunden des gleichen Wurfes, von denen kurz nach der Geburt zwei ständig mit Brot, zwei mit Fleisch gefüttert wurden, nach mehreren Monaten keinen Unterschied in der baktericiden Wirkung des Blutserums feststellen. Die nachfolgende Infektion mit Milzbrand verlief bei allen vier Hunden negativ.

Auch die Erfahrungen über den günstigen Einfluss von Licht und Luft auf die natürliche Widerstandsfähigkeit sind noch experimentell wenig geklärt, so deutlich sie in der Praxis des täglichen Lebens in Erscheinung treten. Der heilenden Wirkung der Luft- und Sonnenbäder, der verschiedenen Belichtungsprozeduren auf Tuberkulose, Rheumatismus stehen die Untersuchungen MASELLAS[194] entgegen, welcher beobachtet haben will, dass dem Sonnenlicht ausgesetzte Versuchstiere der experimentellen Cholera- und Typhusinfektion schneller und auf kleinere Dosen hin erliegen, wie nicht belichtete. Wenn es sich bei der eigentlichen Lichttherapie auch zum Teil um andere Einflüsse, als Erhöhung der Widerstandsfähigkeit z. B. um direkte Abtötung der Bakterien handeln kann, so sprechen doch die bei längerem Lichtabschluss eintretenden Ernährungsstörungen (z. B. Anämie der Polarfahrer) dafür, dass wir das Licht als einen für den regelmäßigen Ablauf unserer Körperfunktionen wichtigen Faktor zu betrachten haben und die durch die Sonnenbäder gewonnenen Erfahrungen belehren uns, dass wir die bis zu einem starken Reiz (Dermatitis) gesteigerte Lichtwirkung auch therapeutisch auszunutzen gut thun werden. Dass auch die günstige Wirkung der Sonnenbäder

und der konzentrierten Belichtungsprozeduren auf tuberkulöse Hautaffektionen in Zusammenhang mit einer lokalen Hyperleukocytose zu bringen ist, kann als wahrscheinlich gelten.

10. Künstliche Steigerung der Widerstandsfähigkeit.

Die Versuche, welche darauf abzielen, nach bereits eingetretener Infektion eine künstliche Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit herbeizuführen, bewegen sich fast sämtlich in einer, durch die Theorie nunmehr gerechtfertigten Richtung, nämlich in der Erzielung einer Hyperleukocytose. Wenn auch die früheren derartigen Bestrebungen dieses Endziel nicht erkennen lassen, so müssen wir auf Grund unserer heutigen Kenntnisse doch sagen, dass thatsächlich eine große Zahl von Verfahren, die zur günstigen Beeinflussung von Infektionskrankheiten angegeben wurden, keinen anderen Effekt ausüben konnten, als den der Erzielung einer lokalen oder allgemeinen Hyperleukocytose. Je klarer die Erkenntnis von der Spezifität der Bakterien und ihrer Stoffwechselprodukte, vor allem von dem spezifischen Verhalten ihrer Antiprodukte wurde, um so mehr lernte man auch in den früher veröffentlichten Versuchen unterscheiden, was darin auf Rechnung spezifischer Immunisierung und was auf das Konto der Steigerung natürlicher Widerstandsfähigkeit zu setzen ist.

Die Ansichten Buchners über den heilenden Wert der Entzündung, die Untersuchungen von Metschnikoff über die Phagocytose, die Arbeiten von Denys, Hankin, Buchner, Hahn u. a. über den Zusammenhang zwischen den Leukocyten und Alexinen drängten zu der Schlussfolgerung, dass es gelingen müsse, durch künstliche Erzeugung einer Hyperleukocytose Infektionskrankheiten günstig zu beeinflussen. Namentlich die Aufklärung des nicht spezifischen Teiles der Tuberkulinwirkung durch Buchner u. a. gab Fingerzeige in dieser Richtung. Systematische Versuche wurden zuerst von Löwy & Richter [195] unternommen, denen es gelang, durch wiederholte Injektion von Gewebextrakten, Spermin, albumoseartigen Körpern, Pilokarpin Leukocytose bei Kaninchen zu erzeugen und sie dadurch von einer gleichzeitigen Infektion mit Pneumokokken zu heilen. Ausführlichere und eingehendere Versuche veröffentlichte bald darauf P. Jacob [196]. Jacob behandelte Kaninchen mit intravenösen und subkutanen Albumoseinjektionen und ließ die Infektion mit Pneumokokken und Mäuseseptikämiebazillen in zeitlich mannigfach variierter Weise der Injektion vorangehen oder folgen. Der Injektion folgte zunächst immer eine Hypoleukocytose, später eine Hyperleukocytose. Wenn die Infektion im Stadium der künstlich erzeugten Hypoleukocytose vorgenommen wurde, so ging das Tier stets zu Grunde und zwar meist schneller als das Kontrolltier. »Dagegen war es von äußerst günstigem Einfluss auf den Krankheitsverlauf, wenn die Infektion zur Zeit der Hyperleukocytose geschah und zwar im ansteigenden Aste derselben.« Wenn auch die wechselnde Virulenz der Pneumokokken ein abschließendes Urteil über das Verfahren erschwerte, so ermutigten die Versuche Jacobs doch zu weiteren Feststellungen, wenn auch nur theoretischer Art. Es gelang Hahn [197] zu zeigen, dass das von Menschen und Hunden im Stadium der Hyperleukocytose entnommene Blut thatsächlich eine höhere baktericide Wirkung entfaltet, wie das normale Blut. Die Hyperleukocytose war bei Hunden durch Hefenukleïn, bei Menschen durch Tuberkulininjektion, die aus anderen

Gründen erfolgte, erzeugt. Damit war gewissermaßen der Zirkel geschlossen und die Gesichtspunkte auch für die Erklärung vieler der älteren Versuche gegeben, die zur Heilung oder günstigen Beeinflussung von Infektionskrankheiten unternommen wurden. Die Hyperleukocytoseversuche hatten allerdings alle in praktischer Beziehung keine glänzenden Resultate gezeitigt. GOLDSCHEIDER & R. F. MÜLLER[198] sprechen sich auf Grund ihrer eigenen Ergebnisse sehr wenig hoffnungsvoll in Bezug auf die etwaige therapeutische Verwertung der Hyperleukocytose aus. Es ist unzweifelhaft, dass man auch nur in relativ wenigen Fällen einen derartigen therapeutischen Effekt erwarten kann. Zunächst ist bei vorgeschrittener Infektion, wenn bereits die Bakterien den Blutstrom überflutet haben, kaum eine günstige Beeinflussung zu erhoffen. Sodann besitzen die meisten der Mittel, die wir zu der Erzeugung der Hyperleukocytose anwenden, ungünstige Nebenwirkungen. Namentlich bewirken sie ein mehr oder minder starkes Ansteigen der Temperatur und verändern auch die Herzthätigkeit. Schließlich gelingt es anscheinend auch nicht immer bei schweren Erkrankungen eine Hyperleukocytose zu erzeugen. Wenigstens konnte ich bei Pestkranken feststellen, dass bei ihnen die injizierten Mittel (Nukleïn, Albumosen) schlecht resorbiert wurden und nicht immer eine Wirkung auf die Leukocytenzahl äußerten. Am wenigsten eingreifend und ungünstige Nebenwirkungen erzeugend dürfte die Kaltwasserbehandlung sein. WINTERNITZ hat festgestellt, dass nach kalten Bädern eine Hyperleukocytose auftritt, und die günstige Wirkung hydrotherapeutischer Prozeduren auf fieberhafte Infektionskrankheiten dürfte unzweifelhaft nicht bloß in der Herabsetzung der Temperatur, sondern auch in der nachfolgenden Vermehrung der Leukocytenzahl zu suchen sein. Es ist endlich auch nicht daran zu denken, dass alle Infektionskrankheiten durch eine solche Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit zu beeinflussen sind. Die Vermehrung der Leukocytenzahl kann immer nur gegen die lebenden Bakterien wirksam sein: bei denjenigen Infektionsprozessen, wo die Wirkung der von Bakterien gebildeten Gifte in den Vordergrund tritt, erscheint ein solch günstiger Einfluss unmöglich. Ganz aussichtslos aber ist weder die therapeutische Verwertung der allgemeinen, noch der lokalen Hyperleukocytose. Nur wird es schwer sein die richtigen Fälle und das richtige Mittel, das sich in bestimmten Fällen für die Erzeugung der Hyperleukocytose eignet, zu finden.

Spezielles über Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit.

1. Durch Bakterien und bakterielle Stoffe. (Siehe auch Bd. I.)

a) Durch lebende Bakterien anderer Art.

Die ersten Versuche dieser Art gingen von der Voraussetzung aus, dass der in den künstlichen Kulturmedien auftretende Gegensatz zwischen saprophytischen und pathogenen Bakterien auch im Körper dadurch zum Ausdruck kommen müsse, dass die letzteren von den ersteren überwuchert werden können. Hierhin gehört die sogenannte Bakteriotherapie CANTANIS[199], der durch Inhalationen von Fäulnisbakterien (Bacterium Termo) die Lungentuberkulose zu beeinflussen suchte. Ueber frühere

und spätere Versuche dieser Art siehe CIMMINO, Gazzette hebdomad. des scienc. méd., 1886, p. 427. Dass die Anschauung, der zwischen den Bakterienarten im Reagenzglas auftretende Antagonismus müsse auch im Körper zum Ausdruck kommen, eine falsche ist, kann wohl nicht bezweifelt werden: im Reagenzglas häufen sich z. B. die Stoffwechselprodukte der Bakterien an, im Körper werden sie resorbiert, weiter verarbeitet oder unverändert ausgeschieden. EMMERICH[200], den die zufällige Beobachtung, dass man mit Erysipelkokken infizierten Meerschweinchen pathogene Bakterien injizieren kann, ohne dass sie zu Grunde gehen, veranlasste, die Heilung des Milzbrandes durch Erysipelkokken zu studieren, kam auch schon bei ausgedehnteren Studien zu dem Schluss, dass ein solcher Antagonismus im Tierkörper nicht vorhanden sei. In einer weiteren Arbeit mit DI MATTEI[201] gelangt er zu dem Ergebnis, dass die Vernichtung der Milzbrandbazillen durch ein von den hochgradig irritierten (entzündeten) Körperzellen geliefertes Bakteriengift zustande komme. PAWLOWSKYS[202] Untersuchungen, der durch Injektion von FRIEDLÄNDERschen Pneumoniebazillen, Bacillus prodigiosus gleichfalls den Milzbrand der Kaninchen heilen oder günstig beeinflussen konnte, führten ihn zu der Auffassung, dass durch die Injektion anderer Bakterien die funktionelle Energie der Phagocyten gesteigert werde. PAWLOWSKY konnte im übrigen die EMMERICHschen Beobachtungen über die Erysipelkokkenimpfung bestätigen, was ZAGARI[203], der aber mit sehr schwach virulenten Erysipelkokken arbeitete, nicht im vollen Umfange vermochte. BOUCHARD[204] gelang es, durch Injektion von Pyocyaneuskulturen einige Kaninchen vom Milzbrandtode zu retten. HUEPPE & WOOD[205] erreichten den gleichen Effekt bei Meerschweinchen und Mäusen durch Injektion eines milzbrandähnlichen Saprophyten; eine große Zahl von anderen Experimenten, wie die von BONOME, PERRONCITO, GAMALEÏA, KLEIN, SOBERNHEIM sei hier nur kurz erwähnt.

Für den günstigen Einfluss des Erysipels und anderer akuter Infektionen auf schon bestehende Infektionskrankheiten sprechen auch eine ganze Reihe klinischer Beobachtungen. So berichtet u. a. WAIBEL[206] von einem Fall beginnender Lungenphthise, bei dem allerdings der Nachweis der Tuberkelbazillen fehlt, SCHÄFER[207] von einem Fall von vorgeschrittener Lungentuberkulose (mit Tuberkelbazillen im Sputum), die beide durch ein zufällig auftretendes Gesichtserysipel zur Heilung gelangten. Bei Lupus will SCHWIMMER[208] keinen wesentlichen Einfluss von Erysipel gesehen haben, während tuberkulöse Lymphome am Halse sich während eines Gesichts- und Nackenerysipels zurückbildeten. Die syphilitischen Hautaffektionen werden durch das Erysipel nach SCHWIMMER lokal günstig beeinflusst, während die allgemeine Syphilis davon unberührt bleibt. Auch FALCONE[209] sah eine hartnäckige luetische Dermatose durch ein spontanes Erysipel zur Besserung, durch ein weiteres künstlich erzeugtes zur Heilung kommen. HORWITZ[210] berichtet über zwei Fälle von Syphilis, die der spezifischen Behandlung längere Zeit widerstanden, dann aber nach dem Auftreten eines zufälligen acquirierten Erysipels rasch der Heilung zugeführt wurden. Einen Fall von Gonorrhoe, der wie mit einem Schlage zur Heilung gelangte, als sich in der Umgebung der Genitalien ein Erysipel entwickelte, hat A. SCHMIDT[211] publiziert, während SCHWIMMER eine beiderseitige Epididymitis und Orchitis im Verlaufe eines Gesichtserysipels zur Resorption kommen sah.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass alle diese Beobachtungen und Versuchsergebnisse im wesentlichen auf den Effekt einer lokalen

oder allgemeinen Hyperleukocytose zu setzen sind. An einen antagonistischen Effekt der eingeführten oder spontan auftretenden Bakterien zu denken, ist, wie oben bereits bemerkt wurde, kaum möglich. Unsere heutigen Anschauungen über die Spezifität der Bakterien und ihrer Immunisierungsprodukte lassen auch nicht zu, eine echte Immunisierung, die durch Einimpfung einer Bakterienart, wie der Erysipelkokken, gegen eine so weit abstehende Bakterienart, wie es die Milzbrandbazillen sind, entstehen müsste, anzunehmen. Dagegen spricht auch schon die kurze Dauer des so erzielten Impfschutzes: DI MATTEI[212] fixiert die durch Impfung mit Erysipel bei Kaninchen erzielte Immunitätsdauer gegen Milzbrand auf 3—10 Tage. Es handelt sich vielmehr um eine lokale oder allgemeine Steigerung der natürlichen Resistenz, hervorgerufen durch eine lokale oder allgemeine Hyperleukocytose, welch letztere, wie wir aus den Untersuchungen von GOLDSCHEIDER & MÜLLER (l. c.) u. a. wissen, der Injektion von lebenden Bakterien nach einer anfänglichen Hypoleukocytose folgt. Der Gegensatz zur spezifischen Immunität tritt am klarsten bei der peritonealen Cholerainfektion der Meerschweinchen hervor. Wie KLEIN[213] und SOBERNHEIM[214] gezeigt haben, gelingt es nicht nur durch vorhergehende intraperitoneale Injektion von Cholerabazillen, sondern auch mit einer ganzen Reihe von anderen Bakterienarten, die Meerschweinchen gegen die nachfolgende intraperitoneale Cholerainfektion zu schützen. Aber PFEIFFER & ISSAEFF[215] konnten nachweisen, dass dieser Impfschutz schon am zweiten Tage auftritt, am zehnten wieder verschwindet und demnach parallel geht mit dem Ablauf der durch die Vorbehandlung mit den entzündungserregenden Bakterien gesetzten Peritonitis. Er ist am größten, solange diese Entzündung florid ist, und verschwindet in demselben Maße, wie sich die Peritonitis zurückbildet. »Wir dürfen daher die auf diesem Wege erzeugte Resistenz nicht zusammenwerfen mit der wahren Choleraimmunität (durch Injektion von Cholerabazillen erzeugt), die wie jede andere Immunität zu ihrer Entstehung einer Reihe von Tagen bedarf, dann aber, ganz unabhängig von im Peritoneum etwa vorhandenen irritativen Vorgängen, mehrere Monate sich erhält.«

Die therapeutische Verwertung lebender Bakterienkulturen zur Steigerung der natürlichen Resistenz erscheint so gut wie ausgeschlossen. Am ehesten könnte man an eine Verwertung des künstlich erzeugten Erysipels denken, wie sie von FEHLEISEN schon bei malignen Tumoren versucht wurde. Indessen ist zu bedenken, dass es selbst mit demselben Streptokokkenstamm nach PETRUSCHKY[216] nicht immer gelingt, beim Menchen das gleiche Krankheitsbild, also überhaupt ein Erysipel zu erzeugen und dass bei vollkommen gleichartiger Infektion die Schwere des Krankheitsbildes nach der Individualität sehr wechselt. Außerdem ist zu betonen, dass nach den meisten klinischen Beobachtungen der Einfluss des Erysipels nur ein lokaler ist und die allgemeinen Krankheitssymptome jedenfalls nicht immer dadurch beeinflusst werden.

b) Durch abgetötete Bakterien und Bakterienextrakte.

Die Verwendung lebender Bakterienkulturen zur Steigerung der natürlichen Resistenz erscheint schon deshalb wenig angebracht, weil man ganz den gleichen Symptomenkomplex auch durch größere Mengen abgetöteter Kulturen erzeugen kann. Die ersten eingehenden Beobachtungen dieser Art dürften von GRAWITZ UND DE BARY[217] herrühren, die mit ab-

getöteten Kulturen von Prodigiosus und Staphylococcus pyog. aur. aseptische Entzündung und Eiterung erzeugen konnten. SCHEUERLEN[218] benützte zu dem gleichen Zweck und mit gleichem Erfolg u. a. sterilisierte Faulflüssigkeit, WYSSOKOWITSCH[219] sterilisierte Milzbrandsporen, abgetötete Kulturen von M. prodigiosus und Bac. Neapolitanus. Ein weiterer Fortschritt war durch die Untersuchungen von WOODHEAD & WOOD[220] gegeben, welche zeigten, dass sterilisierte Pyocyaneuskulturen bei Kaninchen den gleichen Schutzeffekt gegen Milzbrand ausüben, wie lebende (BOUCHARD), sowie in den Resultaten von CHARRIN & GUIGNARD[221], die mit gleichem Erfolg filtrierte Kulturen von B. pyocyaneus benutzen konnten. BUCHNER[222], der eine Hemmung der Milzbrandinfektion durch Injektion von sterilisierten Pneumoniebazillen erzielte, studierte und analysierte die Lokal- und Allgemeinreaktion des Organismus nach solchen Eingriffen genauer. Er stellte zunächst fest, dass die abgetöteten Bakterien nicht nur beim Versuchstier lokal Entzündung und Eiterung, sondern beim Menschen in kleineren Dosen auch aseptische Entzündung und aseptisches Fieber hervorrufen. Letzteres wurde durch Selbstversuch, bei dem 0,5 ccm stark verdünnte sterilisierte Pneumobazillenemulsion injiziert wurde, festgestellt. Das Fieber war von Lymphangitis begleitet. Weitere Versuche zeigten, dass auch anderen Bakterienarten (Staphyl. pyog. aur., cereus flav., Sarcina aurantiaca, Bac. prodigiosus, Fitzianus, cyanogenus, megaterium, ramosus, subtilis, coli communis, acid. lactici, anthracis, Kieler Wasserbazillen, Proteus vulgaris, V. Finkler-Prior) in abgetötetem Zustand die Eigenschaft zukommt, binnen 2—3 Tagen eine aseptische Eiterinfiltration im subkutanen Bindegewebe hervorzurufen. Die Thatsache, dass hier abgeschabte Agarkulturen, die fast keine Stoffwechselprodukte enthalten, benutzt waren, legten den Gedanken nahe, dass die entzündungserregenden Stoffe an die Bakterienzelle selbst gebunden seien, um so mehr, als BUCHNER schon früher ähnliche Wirkungen bei Inhalationsversuchen mit zerstäubten Milzbrandkulturen beobachtet hatte. Diese Vermutung wurde durch weitere Versuche gestützt, in denen es gelang, die eitererregende Eigenschaft der Bakterienemulsionen dadurch aufzuheben, dass man ihnen Anilinfarben beimengte, deren Beziehungen zu den Zellinhaltsstoffen bekannt sind. BUCHNER konnte weiter durch schwache Kalilauge — ähnlich dem schon viel früher zur Darstellung der Bakterienproteïne von NENCKI benützten Verfahren — aus den Bakterien Albuminate gewinnen, die, mit Essigsäure aus dem Alkaliextrakt ausgefällt, bei subkutaner Injektion nur Entzündung erzeugten, mit Hilfe der COHNHEIM-COUNCILMANschen Glaskapillaren eine lebhafte chemotaktische Wirkung auf die Leukocyten aufwiesen. Die Glasröhren, mit Proteïnlösungen gefüllt und unter die Rückenhaut des Kaninchens eingeführt, zeigen nach 2—3 Tagen an den freien Enden stets mehrere Millimeter starke Pfröpfe von fibrinösem Eiter. Es ist unzweifelhaft, dass die häufig mangelhafte eitererregende Wirkung der so gewonnenen Proteïne nur auf die Darstellungsmethode zu beziehen ist, die immerhin eingreifend genannt werden muss. Die schonendste Methode zur Gewinnung der unveränderten Bakterieninhaltssubstanzen ist die Plasmindarstellung[223] nach BUCHNER & HAHN, bei der die Bakterienmassen nach Verreiben mit Quarzsand und Kieselgur unter hohem Druck ausgepresst werden. Der Injektion solcher Plasmine folgt, wie Verfasser im Selbstversuch mit Cholera- und Typhusplasmin feststellen konnte, aseptische Entzündung und aseptisches Fieber, sowie allgemeine Hyperleukocytose. Die gleiche Wirkung besitzen auch

die mit Essigsäure aus den Presssäften ausgefällten Nukleïne (M. HAHN[224]). Besonders das Hefennukleïn und die daraus dargestellte Nukleïnsäure (VAUGHAN[225], HAHN[226]) eignen sich zur Erzeugung allgemeiner Hyperleukocytose.

Als Wirkungen der Bakterienproteïne bezeichnet BUCHNER:

1. Chemotaktische Anlockung von Leukocyten bei subkutaner und intravenöser Injektion.
2. Formative Reizung, Zellproliferation, Teilungsvorgänge (ROEMER[227]).
3. Starke Anregung der Lymphabsonderung (GÄRTNER & ROEMER[228]).
4. Erregung von Entzündung, entweder am Injektionsorte oder da, wo bereits ein gewisser Reizzustand im Organismus besteht.
5. Aseptisches Fieber.

Es ist leicht verständlich, dass wir diese Wirkungen auch überall da auftreten sehen, wo alte filtrierte Kulturen in flüssigen Nährmedien oder solche Kulturen verwendet werden, welche mit den Bakterien zusammen auf hohe Temperaturen erhitzt und dann filtriert wurden. Im ersteren Falle handelt es sich wohl kaum um Stoffwechselprodukte, sondern um die Wirkung von Bakterienproteïnen, die in alten Kulturen aus abgestorbenen Bakterien ausgelaugt wurden. Beim Pyocyaneus muss z. B. das in großen Mengen auftretende Ammoniak diese Wirkung auf die Eiweißstoffe der Bakterienzelle ausüben. In dem letzteren Falle, der teilweise sowohl für das Pyrotoxin CENTANNIS[229], als auch für das alte Tuberkulin KOCHS zutrifft, findet die Auslaugung der Bakterien derart statt, dass in der Hitze die stark alkalische Reaktion des eindampfenden Nährbodens zusammen mit dem Glycerin eine Lösung der Bakterien-Inhaltssubstanzen herbeiführt. Beim neuen Tuberkulin handelt es sich im wesentlichen um eine wässerige Lösung der Bakterieninhaltssubstanzen, die in viel schonenderer Weise erzielt wird, wie beim alten Tuberkulin. Die Wirkung des CENTANNIschen Pyrotoxins, wie die des alten Tuberkulins ist vollkommen gleich derjenigen der Bakterienproteïne (für das Tuberkulin nachgewiesen von HUEPPE und SCHOLL, BARDACH, USKOFF, TSCHISTOWITSCH). Schon ROEMER[230] hat festgestellt, dass man mit Extrakten aus B. pyocyaneus beim tuberkulösen Meerschweinchen die gleichen Wirkungen erzielen kann, wie mit dem alten Tuberkulin, und das gleiche Resultat erzielte BUCHNER[231] mit Prodigiosus- und Pneumobazillen-Proteïn. Wie M. HAHN[232] nachwies, hat auch ein aus dem alten Tuberkulin gefälltes Albumosengemisch die gleiche Wirkung. Der Darstellungsart nach dürfte es sich — abgesehen von dem zum Nährboden zugesetzten Albumosengemisch — vor allem um Atmidalbumose handeln, die aus den Bakterienproteïnen beim Kochen gebildet wurde, sowie um Albumosen, die durch Selbstverdauung der abgestorbenen Tuberkelbazillen entstehen. Die Wirkung des alten Tuberkulins ist also im wesentlichen eine nicht spezifische, der Erfolg der wiederholten Injektion kann daher auch nur zum kleineren Teile eine spezifizische Immunität sein. Es handelt sich bei der Tuberkulinwirkung vor allem um eine entzündliche Reizung, die sich besonders an den bereits erkrankten Gewebspartieen lokalisiert und dadurch vorübergehend eine Steigerung der normalen Widerstandsfähigkeit an den entzündlich gereizten Teilen schafft. Dieselbe Wirkung zeigt das alte Tuberkulin auch anderen Erkrankungen gegenüber (Lepra — BABES & KALINDERO[233], DANIELSSEN[234], Aktinomykose — RÖCKL & SCHÜTZ[235]), bei denen die gleiche lokalisierte Reaktion an den er-

krankten Stellen auftritt. Ob mit dem neuen Tuberkulin von R. Koch[236] sich eine vollkommene Immunisierung erzielen lässt oder auch hier die Wirkung mehr oder weniger nicht spezifisch ist, muss als noch nicht völlig klargestellt betrachtet werden. Mit dem Tuberkuloplasmin, das die Inhaltssubstanzen der Tuberkelbazillen wohl ebenso vollständig enthält, konnten M. Hahn und Bulling[237] keine sichere Immunisierung erzielen. Auch die Wirkung des Tuberkulocidins und Antiphtisins Klebs'[238] kann nur als nicht spezifische, resistenzsteigernde aufgefasst werden. In gleichem Sinne wirkt das Malleïn, das aus Rotzkulturen dargestellt wird.

Ueberhaupt muss man daran festhalten, dass in manchen Fällen, wo die Immunisierung oder Heilung mit sterilisierten Kulturen und Bakterienextrakten der gleichartigen Bakterien bei Infektionskrankheiten versucht wurde, die günstige Wirkung im wesentlichen auf Kosten einer nicht spezifischen Resistenzsteigerung zu setzen ist, jedenfalls nicht etwa aber durch spezifische Immunisierung herbeigeführt wurde (vergl. Bd. I, Kapitel Wesen der Infektion, und Mischinfektion). So konnte z. B. E. Fränkel[239] mit sterilisierten Kulturen des Typhusbacillus in Thymusbouillon bei Typhuskranken fast ausnahmslos die Febris continua abschneiden und, nachdem zuerst remittierendes Fieber aufgetreten war, in unverhältnismäßig kurzer Zeit völlige Apyrexie erzielen. Aber denselben Erfolg erreicht man nach Rumpf[240], wenn man den Typhuskranken abgetötete Kulturen von B. pyocyaneus in Thymusbouillon injiziert. Die resistenzsteigernde Wirkung beruht hier zum Teil auf der Einführung der Bakterienproteïne, zum Teil auf den in der Thymusbouillon enthaltenen Nukleïnsubstanzen (s. weiter unten).

2. Durch pflanzliche und tierische Stoffe.

Immer klarer hat sich allmählich herausgestellt, dass für die Erzeugung einer lokalen oder allgemeinen Hyperleukocytose zahlreiche Stoffe tierischen und pflanzlichen Ursprungs geeignet sind und dass man der bakteriellen Produkte zu diesem Zwecke gar nicht bedarf. So kam schon 1888 Wooldridge[241] zu der Ueberzeugung, dass man in einer aus Thymus und Hoden des Kalbes dargestellten Gewebsfibrinogenlösung gar nicht, wie er auch anfänglich gemeint hatte, Milzbrandbazillen zu züchten nötig habe, um durch Injektion des Filtrates Kaninchen gegen die nachfolgende Milzbrandinfektion zu schützen, sondern dass für diesen Zweck die einfache Gewebsfibrinogenlösung genüge. Wright[242] konnte dieses Resultat bestätigen, Zacharoff[243] in einigen Fällen Schafe durch Hodenemulsion gegen Milzbrand schützen, während Brieger, Kitasato und Wassermann[244] für ihre Impfung mit Milzbrandbazillen, die auf Thymus-, Sperma-, Lymphdrüsenextrakten gewachsen waren, nur die Verleihung einer gewissen Widerstandsfähigkeit zu verzeichnen hatten. Günstiger waren ihre Resultate für die Schutzwirkung der ebenso gezüchteten Bazillen des Schweinerotlaufes, Erysipels, Typhus nnd der Cholera. Es ist nach späteren Untersuchungen unzweifelhaft, dass es sich hier vor allem auch um die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleukocytose gehandelt hat, wozu die in solchen Auszügen enthaltenen Nukleïnkörper und das Spermin nach Vaughan (l. c.), Hahn (l. c.), Loewy & Richter (l. c.), Poehl[245] besonders befähigt sind. Weitere Versuche haben aber auch dargethan, dass nicht nur die Nukleïne, sondern auch eine große

Reihe von Eiweißstoffen und Eiweißderivaten eine chemotaktische Wirkung auf die Leukocyten ausüben und dementsprechend allgemeine oder lokale Leukocytose herbeiführen können. BUCHNER[246] stellte diese Thatsache für Glutenkaseïn, Legumin, Weizen- und Erbsenmehlbrei, also pflanzliche Eiweißstoffe, ferner für Hemialbumose, Alkalialbuminat, Leim fest. Die fieber- und leukocytoseerregende Wirkung der Albumosen konnten ferner MATTHES & KREHL[247], HAHN (l. c.) bestätigen. Tuberkulöse Tiere reagieren auch auf diese Eiweißkörper bedeutend stärker, wie normale, was für die Erklärung der Tuberkulinreaktion ungemein wichtig ist. Aber nur die ersten Umwandlungsprodukte der Eiweißkörper wirken stark chemotaktisch: nach MASSART & BORDET[248] zeigen Leucin und Glykokoll nur eine mäßige, Tyrosin, Harnstoff, Skatol u. s. w. keine Wirkung mehr. Besonders bemerkenswert ist die stark chemotaktische Wirkung des Alkalialbuminats mit Rücksicht auf den so vielfach konstatierten Zusammenhang zwischen Alkaleszenzerhöhung im Blute und Hyperleukocytose, der vielleicht auf diese Weise seine Erklärung finden dürfte. Die den Eiweißkörper nahestehenden Enzyme hat PAWLOWSKY[249] geprüft, der durch Papayotin und Abrin mit Milzbrand infizierte Tiere heilen konnte, sowie HILDEBRANDT, welcher durch Injektion von Emulsin und Diastase die natürliche Widerstandsfähigkeit der Kaninchen gegen die Septikämiebazillen zu steigern vermochte. In den bisher erwähnten Fällen hatte es sich aber immer um durch chemische Prozeduren gewonnene Eiweißkörper oder deren Derivate gehandelt. In hohem Grade aufklärend wirkten die Ergebnisse von PFEIFFER & ISSAEFF[251], welche darthaten, dass schon die Injektion von normalem Serum im Peritoneum eine lokale, im Blut eine allgemeine Leukocytose hervorrufen und dadurch die natürliche Widerstandsfähigkeit der Meerschweinchen gegen die Cholerainfektion vorübergehend steigern kann. Durch diese Beobachtung finden eine ganze Reihe von Versuchen ihre Erklärung, in denen man früher durch Injektion des Blutes oder Blutserums von natürlichen immunen Tieren bei einer anderen Tierspecies Immunität erzielt haben wollte. So z. B. die aufsehenerregenden Mitteilungen von OGATA & JASUHARA[252], die Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen mit dem Blute und Serum der natürlich immunen Frösche, Ratten und Hunde vor dem Milzbrandtode schützen oder sogar vom Milzbrand heilen konnten, von RICHET & HÉRICOURT[253], die bei Kaninchen durch Hundeserum den Verlauf der Impftuberkulose günstig beeinflussen konnten. BEHRING[254], ebenso HANKIN[255], konnten bei Milzbrand den schützenden Einfluss des Rattenserums feststellen. KRUSE & PANSINI[256] konnten durch Menschen- und Hundeserum Tiere vor der Pneumokokkeninfektion schützen, CHENOT & PICQ[257] Meerschweinchen durch Rinderserum von der Rotzinfektion heilen. Beinahe alle diese Resultate sind nicht ohne Widerspruch geblieben. Namentlich konnten ENDERLEN[258], PETERMANN, RUDENKO, METSCHNIKOFF und ROUX[259] die Angaben OGATAS gar nicht oder doch nur teilweise bestätigen. Der Grund für diese abweichenden Urteile ist unschwer zu finden, wenn man nicht die Uebertragung bakterieider Substanzen, sondern die Erregung der Leukocytose als das wesentliche Moment bei diesen Versuchen ansieht. Individuelle Verschiedenheiten, Applikationsweise, Menge des Serums können bei der überhaupt nicht immer stark ausgesprochenen chemotaktischen Wirkung des Serums eine große Rolle spielen. Diesen Gesichtspunkt muss man auch bei der Beurteilung der Wirkung mancher sogenannten Immunsera festhalten. Auch auf dem Gebiete der Serotherapie ist sicherlich manche

Wirkung, die bei Applikation eines schwachen Immunserums beobachtet wurde, nicht auf eine spezifische Wirkung des Serums zu beziehen, sondern auf eine vorübergehende Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit. Das gilt insbesondere von denjenigen Immunseris, die ihre schwache Wirkung erst äußern, wenn sie in sehr großen Mengen injiziert werden, z. B. vom Pestserum (cf. HAHN[260]), wenngleich daneben auch noch ein spezifischer Effekt vorhanden sein kann.

Das von LOEWY & RICHTER (l. c.) schon relativ einfach zusammengesetzte Körper, wie Spermin und Pilokarpin, zur Leukocytoseerregung benutzt wurden, wurde schon erwähnt. In diese Reihe gehört auch die Zimtsäure, die LANDERER[261] in Form des Natronsalzes (Hetol) für die Behandlung der menschlichen Tuberkulose verwendet, nachdem er ursprünglich Perubalsam-Emulsionen intravenös injiziert hatte. Der intravenösen Einführung der Zimtsäure folgt allgemeine Hyperleukocytose und, wie RICHTER[262] am tuberkulösen Kaninchen feststellen konnte, eine Anhäufung von Leukocyten am tuberkulösen Herd. Bei fortgesetzter Behandlung wandelt sich dieser Wall von Leukocyten in Bindegewebe um, und zugleich wachsen Spindelzellen und junge Gefäße in den Herd hinein. Die Bazillen verschwinden, die nekrotischen Massen werden aufgesaugt und es erfolgt Narbenbildung. Es ist sehr bedauerlich, dass die LANDERERsche Methode noch nicht mehr Nachprüfung gefunden hat: die Resultate LANDERERS ermutigen durchaus zu einer solchen, wenngleich die intravenöse Injektion als Methode stellenweise den Aerzten Schwierigkeiten bereiten dürfte.

3. Durch vermehrte Blutzufuhr.

Die Erkenntnis, dass das Blut der Träger baktericider Wirkungen sei, hat auch die alten, schon von ROKITANSKY publizierten Erfahrungen wieder in das Gedächtnis zurückgerufen, nach denen eine vermehrte Blutzufuhr durch Stauungshyperämie den Lungen eine größere Resistenz gegen tuberkulöse Infektionen verleihen kann, während Herzfehler, welche eine Anämie der Lungen bedingen, häufig mit Lungentuberkulose kombiniert sind. Therapeutisch hat diesen Heilfaktor wohl zuerst JACOBY[263] verwertet, der durch eine bestimmte Lagerung der tuberkulösen Patienten eine solche Lungenhyperämie herbeizuführen suchte. Systematisch hat A. BIER[264] diese Heilwirkungen untersucht und sie namentlich für die Behandlung der chronischen Gelenk- und Knochenaffektionen auf tuberkulöser und gonorrhoïscher Basis, sowie des chronischen Gelenkrheumatismus empfohlen. Er unterscheidet:

1. Venöse Stauung, erzeugt durch elastische Umschnürung einer Extremität mittelst Gummibinde, die sich bei tuberkulösen und gonorrhoïschen Affektionen, auch bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus bewährt haben soll.
2. Arterielle Hyperämie, erzeugt durch heiße Luft (100—150°, in eigenen Apparaten), die sich bei Gelenkrheumatismus und Arthritis deformans bewährt hat. Schon früher hatte man hierfür den TALLERMANNschen Heißluftapparat mit gutem Erfolg benutzt, ohne über die theoretische Begründung der Therapie im klaren zu sein.
3. Gemischte Hyperämie, die durch Saugapparate (nach dem Prinzip des JUNODschen Schröpfkopfes), auch einfache Schröpfköpfe erzeugt wird.

Die Wirkung wird vermutlich immer nur bei chronischen Infektionsprozessen in Erscheinung treten, wo bereits durch pathologisch-anato-

mische Veränderungen der Blutkreislauf in den erkrankten Teilen herabgesetzt ist. Ist doch auch die günstige Wirkung der Zimtsäureinjektionen bei Tuberkulose sicher zum Teil teilweise darauf zurückzuführen, dass sie zu einer Gefäßneubildung führt und dadurch auch die Resorption — denn dieser Einfluss ist bei der vermehrten Blutzufuhr neben dem baktericiden als Heilfaktor sehr in Betracht zu ziehen — der beim lokalen Krankheitsprozess gebildeten Produkte beschleunigt wird.

Nach Buchner[265] beruht auch die günstige Wirkung der von Salzwedel[269] angegebenen Alkoholverbände, die sich bei Phlegmonen, Panaritien u. s. w. bewährt haben, in erster Linie auf einer vermehrten arteriellen Fluxion, die sich durch lokales Ansteigen des arteriellen Druckes zu erkennen giebt. Man kann zugeben, dass der Alkohol eine Erhöhung des Blutdruckes auf reflektorischem Wege durch die reizende, weil wasserentziehende Wirkung zustande bringt. Eine Erweiterung der tieferliegenden Gefäße braucht aber damit nicht verbunden zu sein — eine solche würde im Gegenteil eine lokale Blutdrucksteigerung verhindern — und wird auch durch die Versuche von Buchner, Fuchs und Megele[267], die nur mit subkutanen und intraperitonealen Injektionen gearbeitet haben, für die Alkoholverbände nicht streng bewiesen. Als sicher bewiesen kann man nur annehmen, dass die desinfizierende Wirkung des Alkohols bei den Verbänden nicht wesentlich in Betracht kommt und dass die Wirkung mit einer Aenderung der Blutzirkulation im Zusammenhang steht.

Natürliche Resistenz gegen Bakteriengifte.

Von den mikroparasitären Giften sind eigentlich nur die Bakteriengifte dem Studium zugänglich geworden und auch hier ist im wesentlichen die natürliche Resistenz nur in Bezug auf Tetanus- und Diphtherietoxin näher untersucht worden. Naturgemäß beschränken sich auch diese Experimente auf Versuchstiere und über ein etwaiges differentes Verhalten der einzelnen Menschenrassen oder Individuen gegen Bakteriengifte ist nichts bekannt. Dass bei stomachaler Einverleibung Diphtherie-, Cholera-, Tetanustoxin unwirksam bleiben, ist durch zahlreiche Versuche, namentlich von Ransom[268] bewiesen, während das von Kempner & Brieger[269] isolierte Toxin des Bacillus botulinus (Ermengem) vom Darm aus seine Wirkung entfalten kann. Die Erklärung für diese Thatsache suchen Nencki, Sieber & Schoumow-Simanowski[270] in der entgiftenden Wirkung der Verdauungssäfte, namentlich des Pankreassaftes und der Galle auf Diphtherie- und Tetanustoxin, während Ransom annimmt, dass diese eiweißähnlichen Gifte die Epithelwand des Intestinaltractus nur schwer zu passieren vermögen.

Aus der Tierwelt sind durch Beobachtungen von Naturforschern und Laien zahlreiche Beispiele bekannt geworden, in denen eine natürliche Resistenz einzelner Tierspecies gegen tierische oder pflanzliche Gifte angenommen werden musste. Ganz abgesehen davon, dass es sich in diesen Fällen nicht um von Mikroparasiten gebildete Gifte handelt und schon deshalb die Erörterung dieser Fälle nicht in den Rahmen dieses Kapitels gehört, hat es sich herausgestellt, dass 1. in den meisten Fällen die Giftresistenz nur eine relative ist, 2. viele derartige Fälle durch eine erworbene Immunität erklärt werden müssen. Eines der bekanntesten Beispiele dieser Art ist die Immunität des Igels gegen Schlangengift.

Nach PHISALIX & BERTRAND[271] verträgt der Igel 40mal mehr Viperngift als das Meerschweinchen, aber eine absolute Immunität besteht nicht, junge Igel zeigen nach LEWIN[272] sogar nicht einmal eine ausgesprochene Giftresistenz gegen Schlangenbiss, was METSCHNIKOFF[273] veranlasst, in diesem Falle eine erworbene Immunität anzunehmen, die nur bei älteren, des öfteren von Schlangen gebissenen Igeln zu Tage tritt.

Auch in den Fällen, in denen sich bestimmte Tierspecies als immun gegen Bakteriengifte erwiesen, hat sich immer klarer herausgestellt, dass es sich meistens nur um eine relativ hohe Resistenz, nicht um eine absolute Unempfänglichkeit handelt und dass man durch verschiedene Eingriffe diese scheinbare Immunität aufheben bezw. wesentlich herabsetzen kann. So hatte sich gezeigt, dass Amphibien und Reptilien gegen Tetanusgift eine hohe Resistenz besitzen. Bei einzelnen Species, z. B. bei den Fröschen kann man die Resistenz aber aufheben, wenn man die Tiere bei höherer Temperatur (25°, COURMONT & DOYON[274], MORGENROTH[275]) hält, während dies bei anderen (Alligatoren, Eidechsen, Schildkröten) nicht gelingt. Das Huhn besitzt eine sehr hohe Resistenz gegen Tetanusgift, wenn auch keine absolute Immunität, aber wie ROUX & BORREL[276], sowie BEHRING[277] gezeigt haben, gelingt es schon mit kleinen Dosen Tetanusgift, Hühner zu töten, wenn ihnen das Toxin intracerebral injiziert wird. Das gleiche gilt von der Resistenz der Ratten gegen Diphtheriegift, die bei subkutaner Injektion sehr hoch ist, bei intracerebraler dagegen nicht vorhanden. Auch durch Kälteeinwirkung kann die Resistenz des Huhns gegen Tetanusgift herabgesetzt werden. Den Fröschen ähnlich scheinen sich die Murmeltiere zu verhalten, die nach BILLINGER[278] während des Winterschlafs für Tetanus unempfindlich sind, dagegen, aus dem Schlaf erwacht, empfänglich.

Worauf die natürliche Giftresistenz gewisser Tierspecies gegen Bakteriengifte beruht, dafür fehlt zur Zeit noch eine für alle Fälle ausreichende Erklärung. Sehr wichtig ist für diesen Punkt die von A. WASSERMANN[344] entdeckte Thatsache, dass sehr häufig das Serum normaler Individuen nicht unbeträchtliche Mengen von spezifischem Diphtherieantitoxin enthält. Ein Antitoxingehalt des normalen Blutes ist indessen nicht immer in solchen Fällen vorhanden. So konnte KUPRIANOW[279] nachweisen, dass die resistenten Wasserratten kein Diphtherieantitoxin in ihrem Blute haben. Den gleichen Nachweis führte VAILLARD[280] für die Resistenz der Hühner gegen Tetanusgift: auch hier ist im Blute der Hühner kein Antitoxin festzustellen. Ebensowenig ist die Immunität des Alligators gegen Tetanus auf einen Antitoxingehalt seines Blutes zurückzuführen (METSCHNIKOFF). Auch eine schnelle Ausscheidung oder rasche Zerstörung des Giftes kann nicht immer zur Erklärung herangezogen werden. Noch nach Monaten findet man im Blute der resistenten, mit Tetanustoxin injizierten Schildkröte das Gift wieder (METSCHNIKOFF) und auch beim Huhn lässt sich das Gift noch tagelang im Blute nachweisen (VAILLARD). Auch eine histogene Immunität d. h. eine Unempfänglichkeit der Zellelemente, wie sie BEHRING[281] angenommen hat, ist zur Erklärung unzureichend: denn das Huhn erliegt der direkten intracerebralen Injektion mit Tetanusgift. Durch diese Beobachtung wird auch die Annahme ASAKAWAS[282] wenig wahrscheinlich, der für den Ausbruch des Tetanus den Zusammentritt einer X-Substanz mit dem Gift T erforderlich hält und nachzuweisen sucht, dass beim Huhn diese X-Substanz nur in geringer Menge vorhanden sei. Für die Beziehungen des Zentralnervensystems zum Tetanusgift, insbesondere die Experimente von

WASSERMANN & TAKAKI[283] sei auf das Kapitel über »erworbene Immunität« verwiesen. Es sei nur bemerkt, dass nach METSCHNIKOFF[284], COURMONT & DOYON[285] gerade das Gehirn der tetanusresistenten Tiere (Huhn, Schildkröte, Frosch) keine oder nur sehr schwache giftneutralisierende Wirkung entfaltet, so dass für die natürliche Giftresistenz auch hierdurch keine Erklärung gegeben wird. METSCHNIKOFF nimmt an, dass die natürliche Giftimmunität durch körperliche Elemente verursacht wird, welche sich dem Vordringen der Toxine gegen die stets sehr empfindlichen Nervenzentren erfolgreich entgegenstellen. Dass etwa in den Leukocyten auch hier eine Schutztruppe, die das Gift fixiert, gegeben sei, ist keineswegs bewiesen. Die Versuche CALMETTES[286], der für die natürliche Immunität der Kaninchen gegen intravenöse Atropininjektionen diesen Nachweis liefern wollte, sind nach ELLINGER[287] als missglückt anzusehen. Die ganze Frage von der Ursache der natürlichen Giftimmunität scheint jedenfalls noch viel komplizierter zu sein, wie diejenige von der natürlichen Resistenz gegen lebende Infektionserreger, und man wird, wie BEHRING hervorhebt, »sich in das Gebiet der von DARWIN entwickelten Hypothesen über Varietät, Selektion, Akkommodation und Vererbungsgesetze begeben müssen«, um vielleicht einmal auch dieses Rätsel seiner Lösung näherbringen zu können.

Sonstige Schutzeinrichtungen des Körpers.

Nicht nur in das Blut und in die Gewebe eingedrungene Mikroorganismen werden vernichtet, sondern schon die oberflächlichste Betrachtung muss uns zeigen, dass auch die Haut und die mit der Außenwelt direkt komunizierenden Körperhöhlen über gewisse Schutzvorrichtungen verfügen müssen, welche die Vermehrung von Krankheitserregern verhindern. Andernfalls wäre es bei der Ubiquität gewisser pathogener Mikroorganismen, bei der ständigen Zufuhr von Mikroorganismen durch Staub, Nahrungsmittel u. s. w. in die Körperhöhlen, geradezu undenkbar, dass nicht öfter allgemeine Infektionsprozesse von der Haut, dem Darm aus zustande kommen oder dass nicht wenigstens öfter eine Vermehrung giftproduzierender Mikroorganismen in den betreffenden Körperhöhlen stattfindet, die nach Resorption des Giftes eine Erkrankung des Organismus herbeiführt.

Auf welche Faktoren in der Haut und in den Körperhöhlen im einzelnen die Vernichtung der eingedrungenen Krankheitserreger zurückzuführen ist, ist allerdings nicht so klarzustellen, wie bei der Abtötung der in den Blutkreislauf verschleppten Keime. Die Sekrete der Haut, der einzelnen Körperhöhlen, sowie der Inhalt der letzteren wechseln mannigfach in ihrer chemischen und biologischen Zusammensetzung. Der Gehalt an Gasen, Wasser, Salzen, Eiweißstoffen, Kohlehydraten und ungeformten Fermenten, die Reaktion sind mannigfachen Schwankungen in quantitativer Hinsicht unterworfen, und der Gehalt an Bakterien und tierischen Zellen variiert nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ. Vielleicht ist es bis zu einem gewissen Maße gerade diese Variation, welche den pathogenen Keimen die Ansiedelung und Anpassung erschwert. Sicher aber sind es nicht einzelne Faktoren, wie im Blute die Alexine und Leukocyten, die hier die maßgebende Rolle spielen, sondern das Zusammenwirken verschiedener Faktoren wird das Schicksal der oberflächlich haftenden oder in die Körperhöhlen

eingedrungenen Keime bestimmen. In einzelnen Körperhöhlen, wie im Darm, auch in der Vagina, dürfte der Sauerstoffmangel schon für viele Keime ein Hindernis der Entwicklung bieten. In anderen Fällen, wie z. B. im Magen, ist durch die Reaktion des Sekretes schon einer großen Zahl von Bakterien die Vermehrung unmöglich gemacht. Beinahe in allen Körperhöhlen aber müssen die eingedrungenen Keime die Konkurrenz mit den bereits vorhandenen Mikroorganismen bestehen und der Chemismus dieser letzteren, die Stoffwechselprodukte derselben (z. B. Säurebildung) können ihnen verderblich werden.

Der Schutz der Haut, die bei den Menschen ein zwar elastisches, aber feines Gebilde darstellt, beruht vermutlich auf folgenden Faktoren:

1. Auf der Abstoßung der Zellen der Hornschicht (Sabouraud[289]). Dadurch kommt eine mechanische, sich ständig abspielende Reinigung von den oberflächlich in großer Zahl sitzenden Bakterien zustande.
2. Auf dem geringen Wassergehalt der oberflächlichen Hautschichten und der sauren Reaktion des Schweißes.

Die Wichtigkeit dieser letztgenannten Faktoren können wir aus dem Umstande erkennen, dass die wenigen, bisher bekannten krankheitserregenden Hautparasiten der Gruppe der Schimmelpilze angehören, die gegen niedrigen Wassergehalt und saure Reaktion des Nährmediums nicht empfindlich sind, während die Bakterien unter solchen Bedingungen in der Regel sich nicht zu vermehren vermögen. Hat aber einmal erst eine Verletzung der Epidermis stattgefunden und sind die Bakterien in die Cutis eingedrungen, so hängt ihr Schicksal bez. die Entstehung einer Infektion von den bereits früher erörterten allgemeinen Faktoren der natürlichen Widerstandsfähigkeit, Phagocytose und Alexinwirkungen, ab. Die Wichtigkeit, welche der Blutfüllungszustand des Papillarkörpers der Haut als Schutzmittel gegen Infektionen besitzt, wird deutlich durch den Umstand demonstriert, dass auf den durch Kratzen, mechanische oder chemische Behandlung von Schuppen entblößten, häufig sogar blutenden psoriatischen Plaques fast nie eine Infektion in Form von Furunculosis oder Erysipelas auftritt: die mit der Psoriasis verbundene starke Hyperämie bez. Gefäßentwicklung im Papillarkörper scheint hier das Schutzmittel zu bilden.

Für alle zu den inneren Körperhöhlen führenden Zugangswege gewährt der anatomische Bau und die chemische Tätigkeit der Schleimhäute einen gewaltigen Schutz. Soweit sie mit Wimperzellen versehen sind, kann schon die Flimmerbewegung zu einer Eliminierung der Bakterien führen, wie dies z. B. Bach[290] für die Nase festgestellt hat. Zweifellos führt aber auch die Schleimsekretion selbst zu einer Reinigung dieser Zugangswege. Eine große Masse von Bakterien wird an Staubteilchen haftend eingeatmet: der Staub regt die Schleimsekretion an und wenn die Ansammlung von Schleim eine gewisse Grenze erreicht hat, so wird er durch Hustenstöße, Räuspern, Schneuzen in der Regel entfernt bezw. verschluckt werden. Vom Staub müssen wir annehmen, dass er zum allergrößten Teile nach der Einatmung auf diesem Wege eliminiert wird. Denn sonst müßte ein Arbeiter in einer Zementfabrik, der nach Hesse[291] bei 10stündiger Arbeitszeit jährlich 336 g des größtenteils unlöslichen Zementstaubes einatmet, nach 20 Jahren ca. 6 kg Staub in seinem Körper aufweisen. Es hindert nichts, für die Bakterien, die am Staube haften, in der Schleimeinhüllung und Schleim-

entfernung ein gleiches Eliminationsverfahren zu sehen. Im Magendarmtractus tritt als mechanisches Moment an die Stelle der Hustenstöße u. s. w. der unwillkürlich arbeitende motorische Apparat mit den peristaltischen Bewegungen. Unzweifelhaft behindert einmal die peristaltische Bewegung die Ansiedelung der Bakterien auf den Schleimhäuten und befreit die Kotentleerung den Organismus alltäglich von einer Masse von Mikroorganismen.

In der Mundhöhle wird jedenfalls auch die von METSCHNIKOFF betonte Abstoßung der oberflächlichen Schleimhautschichten zu der von den Chirurgen längst anerkannten großen Resistenz gegen Infektionen beitragen. Auch auf anderen Schleimhäuten dürfen wir einen derartigen Reinigungsprozess, dessen Wichtigkeit für den Schutz der Oberhaut schon hervorgehoben wurde, annehmen, wie der häufig reiche Gehalt der Faeces, des Vaginalschleims an abgestoßenen Epithelien beweist.

Allen Schleimhäuten des Verdaungstractus gemeinsam sind ferner die lymphatischen Gewebe, die sich in Form der Mandeln, PEYERschen Plaques und Solitärfolikel des Darm darin angeordnet finden. METSCHNIKOFF (l. c.) sieht auch hierin einen Schutzapparat, der Phagocyten produziert und dadurch Bakterien vernichtet, indem er sich dabei auf die Arbeiten von RIBBERT[292], BIZZOZERO[293], MANFREDI[294] und RUFFER[295] beruft, die in diesen lymphatischen Apparaten in Zellen eingeschlossene, (nach MANFREDI) abgetötete Bakterien beobachteten. Dass die von STÖHR[296] beschriebene Auswanderung der Leukocyten aus den Mandeln ständig erfolgt und dass diese Zellen auch Bakterien einschließen, darüber kann kein Zweifel bestehen: man kann sich kaum auf einem anderen Wege leichter Beobachtungsmaterial für derartige Zelleinschlüsse verschaffen, als durch Untersuchung des Rachenschleims. Durch solche Beobachtungen ist natürlich noch nicht die Bedeutung des Phänomens für den Kampf gegen die Mikroorganismen in ihrem Umfange festgestellt.

Eine Alexinwirkung wird durch die von den Schleimhäuten bezw. dem Drüsenapparate produzierten Sekrete kaum zustande kommen. Zwar enthalten die Sekrete der Drüsen, welche sich in die Körperhöhlen entleeren, seröse Bestandteile und es ist von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass auch sie ursprünglich einen gewissen Gehalt an Alexinen, also an labilen baktericiden Stoffen besitzen können. Indessen dürfte die Alexinwirkung in den Sekreten, wenn überhaupt, nur eine ganz untergeordnete Rolle für den Schutz des Organismus spielen. Zum Teil ist die Reaktion der Sekrete derart, dass eine labile Alexinwirkung ausgeschlossen erscheint, z. B. im Magensafte. In anderen Fällen, z. B. in der Mundhöhle ist die Menge der Nahrungsreste, der ständig vorhandenen Bakterien so groß, dass die Alexinwirkung, da auch saprophytische und abgetötete Bakterien, sowie Nahrungsmittel (Aleuronat), wie oben ausgeführt wurde, die Alexine zu absorbieren vermögen, hier sicher nicht von wesentlicher Bedeutung im Kampfe gegen die pathogenen Organismen sein kann und dass es jedenfalls von vielen Zufälligkeiten abhängt, ob eine derartige Schutzwirkung eintritt. Thatsächlich haben alle Angaben über die labile baktericide Wirkung der Sekrete nur in beschränktem Maße Bestätigung gefunden, während unzweifelhaft in einigen Fällen eine thermostabile, durch die chemische Zusammensetzung der Sekrete bedingte Wirkung auf die Bakterien eintritt und andererseits auch die Sekrete, wie oben ausgeführt, vielfach zur mechanischen Entfernung der Bakterien beitragen.

So spielen für den Schutz des Auges die Thränen anscheinend die wichtigste Rolle und zwar weniger durch ihre direkt bakteticide Wirkung als dadurch, dass sie die im Konjunktivalsack reichlich vorhandenen Keime durch den Thränennasenkanal in die Nasenhöhle transportieren. Die von Bernheim[297] und Marthen[298] gefundene bakteticide Wirkung der Thränen konnten Bach[299], sowie de Bono & Frisco[300] nur in beschränktem Umfange bestätigen. Der Salzgehalt der Thränen ist nach Bach für die Abtötung bedeutungslos, ebensowenig ist ein Alexingehalt zu konstatieren. Bach konnte nachweisen, dass durch den Lidschlag bei intakten Thränenwegen die in den Bindehautsack künstlich implantierten Kieler Wasserbazillen schnell in die Nase abgeführt werden und sieht darin die vornehmlichste Schutzeinrichtung für das Auge.

Dass die Harnblase unter normalen Verhältnissen keimfrei ist, wie schon Leube[301] festgestellt hat, wird bei vielen Organismen wohl durch die saure Reaktion des Urins, die der Bakterien-Entwicklung ungünstig ist, bewirkt. Nur unter bestimmten Bedingungen d. h. vor allem bei Harnstauung (Rovsing[302], Schnitzler[303]) können sich hier Mikroorganismen etablieren, die wahrscheinlich durch künstliche Eingriffe oder von der Harnröhre bei Lähmung des Sphinkter (Leube) eingeschleppt werden. Daraus, dass auch bei Tieren mit ammoniakalischem Urin die Blase keimfrei ist, dürfen wir schließen, dass noch ein anderer Faktor als die Reaktion des Urins hierfür maßgebend ist. Nach Preobrajensky[304] ist es das mechanische Moment der Harnentleerung, dass hier eine Rolle spielt. Auch für den Schutz der Urethra dürfte die Harndurchspülung ganz wesentlich in Betracht kommen.*)

Für den Nasenschleim sind bakteticide Wirkungen nur von Wurtz & Lermoyez[305] angegeben worden, während Thomson & Hewlett[306] lediglich eine entwicklungshemmende Wirkung festzustellen vermochten, wohl aber die Thatsache, dass sich die Nasenhöhle auch von künstlich eingeführten Mikroorganismen (Prodigiosus) überraschend schnell reinigt. Der Schleim dürfte also auch hier nur die Rolle eines Vehikels spielen.

Jedenfalls ist aber der Schutz, der den tieferen Luftwegen und Lungen durch die Nasen-, Rachen- und Mundhöhle geboten wird, ein sehr ausgedehnter. Hildebrandt[307] konnte nachweisen, dass dieser Schutz nur bei ganz exzessiver Verunreinigung der Luft versagt. Unter Umständen aber können, wie aus den Erfahrungen über die Haderkrankheit und Buchners[308] Inhalationsversuchen mit Milzbrand hervorgeht, Infektionserreger durch die intakte Lungenoberfläche hindurchtreten und infizierend wirken. Buchners Milzbrandinhalationsversuche sind zwar von Gramatschikoff[309] und Hildebrandt (l. c.) nicht bestätigt worden. Allein auch Hildebrandt muss zugeben, dass die Bakterien der Kaninchenseptikämie das Lungengewebe zu durchdringen und zu infizieren vermochten. Die Experimente Buchners sind mit den letztgenannten schon aus Gründen der Quantität nicht vergleichbar; es wird wesentlich auf die Zahl der eingeführten Bakterien ankommen, ob ein positives Resultat erreicht wird oder nicht. Jedenfalls setzt auch das Lungengewebe selbst dem Eindringen der Bakterien einen großen Widerstand entgegen. Ob auch hier die Phagocytose, wie

---

*) Es wäre sehr wünschenswert, dass in den Belehrungen über die Prophylaxe der Gonorrhoe auf den wirksamen Schutz hingewiesen würde, den eine unmittelbar nach dem Coitus erfolgende, stoßweise Harnentleerung den Männern gewährt.

METSCHNIKOFF mit TSCHISTOWISCH[310] annimmt, von entscheidender Bedeutung ist, darf nach den Untersuchungen HILDEBRANDTS und GRAMATSCHIKOFFS bezweifelt werden. GRAMATSCHIKOFF beobachtete, dass die degenerierten Milzbrandbazillen nach der Inhalation fast alle außerhalb von Zellen, aber meist in den Alveolarwänden lagen. HILDEBRANDT fand die Aspergillussporen in »Staubzellen«, die er aber nicht als Makrophagen, sondern Abkömmlinge der Epithelzellen ansieht.

Im Speichel konnte HUGENSCHMIDT[311] im Gegensatz zu SANARELLI[312] keine ausgesprochenen baktericiden Wirkungen nachweisen, jedenfalls nicht solche, die durch Erhitzen auf 55—60° verloren gehen und auch der geringe Gehalt an Rhodankalium, das übrigens nach NENCKIS Befunden auch im Magensaft nachweisbar ist, kann keinen antiseptischen Effekt ausüben. Nach HUGENSCHMIDT wirkt aber der Speichel stark chemotaktisch und in der Phagocytose ist nach ihm das Hauptmoment für die Verteidigung der Mundhöhle gegeben.

Die abtötende Wirkung des Magensaftes auf die meisten Mikroorganismen scheint hauptsächlich durch seinen Salzsäuregehalt, weniger durch seinen Gehalt an Pepsin und Alexinen begründet. LONDON[313] konnte zwar auch nach Neutralisation des Magensaftes noch eine baktericide Wirkung beobachten, die aber nicht in allen Fällen durch einstündiges Erwärmen auf 55° aufgehoben wurde. Da das Pepsin auf Nukleïne, wie schon MIESCHER[314] dargethan hat, fast keine verdauende Wirkung ausübt, so erscheint auch eine eingreifende Wirkung auf die Bakterienleibessubstanz sehr wenig wahrscheinlich. So ist es verständlicher, dass, wie STRAUSS & WURTZ[315] festgestellt haben, die abtötende Wirkung des Magensaftes im Reagenzglas seinem Salzsäuregehalt parallel läuft.

Im lebenden Organismus kann sich der Prozess anscheinend aber doch anders abspielen; denn sonst könnten Typhus- und Cholerabakterien nicht in den Darm vom Magen aus eindringen. Es ist wohl nicht immer nötig, hier als disponierende Ursache eine Aciditätsminderung anzunehmen, sondern es ist sehr wohl denkbar, dass, namentlich bei starker motorischer Funktion des Magens, von Speisen oder Schleim umhüllte Bakterien unversehrt den Magen passieren; auch die Ingesta sind ja von Pepsin nicht vollständig verdaut, wenn sie in den Dünndarm eintreten. Jedenfalls besitzt aber der Magensaft, wenn auch keine abtötende, so doch eine hemmende Wirkung auf die Bakterien, wie wir schon daraus entnehmen können, dass nach MILLER[316] nur gewisse, säurefeste Arten sich im Magen halten können.

Für die Vorgänge im Darmkanal können wir weder in der baktericiden Wirkung der Verdauungssekrete, noch in der Phagocytose eine genügende Erklärung finden. So besitzt die vielfach als antiseptisch wirkend betrachtete Galle nach TALMA[317] auf Coli-, Typhus-, Diphtheriebazillen nur einen entwicklungshemmenden Einfluss. Die Wichtigkeit der peristaltischen Bewegung für die Reinigung des Darmkanales von Mikroorganismen wurde schon hervorgehoben. Aber auch dieser Faktor ist nicht ausreichend, um z. B., wie METSCHNIKOFF (l. c.) hervorhebt, zu erklären, dass hochvirulente Milzbrandbazillen im Darmkanal von Meerschweinchen und Mäusen zu Grunde gehen, ebenso nach SCHÜTZ[318] direkt in den Dünndarm eingeführte Mengen von Vibrio Gamaleïa in den Faeces nicht mehr nachweisbar sind. Die Wirkung der Darmfermente auf die Bakterien dürfte jedenfalls keine sehr energische sein: der Darm- und Pankreassaft scheint erst sehr allmählich eine Spaltung

von Nukleïnen hervorzubringen (Popoff[319]) und es erscheint auch nicht ganz ausgeschlossen, dass die Bakterien, soweit sie Darmschmarotzer sind, durch antifermentative Wirkungen ihrer Inhaltssubstanzen, wie dies Weinland[320] bei den Tänien beobachtet hat, der verdauenden Wirkung der Fermente entzogen sind.

Wir müssen überhaupt immer daran festhalten, dass ja im ganzen Verdauungstractus, von der Mundhöhle abwärts, große Mengen nicht pathogener Bakterien vorhanden sind, daher die Bedingungen für das Bakterienwachstum im allgemeinen gegeben sein müssen und eine antibakterielle Wirkung der Sekrete kaum eine wesentliche Rolle auch gegenüber den pathogenen, die vielfach widerstandsfähiger sind, spielen kann. Aber gerade die ständige Anwesenheit so zahlreicher nicht pathogener Mikroorganismen im Darmkanal, über deren rege chemische Thätigkeit uns namentlich die Untersuchungen von Nencki, Macfadyen und Sieber[321] Aufschluss gebracht haben, ist es vermutlich, die den eindringenden pathogenen Bakterien die Möglichkeit ihrer Entwicklung in den meisten Fällen raubt. So wenig ersprießlich diese Thätigkeit der Saprophyten für die Ernährung des tierischen Organismus sein mag — tritt doch auch der jetzt so gefürchtete Alkohol in nicht unbeträchtlichen Mengen unter den von ihnen gebildeten Spaltungsprodukten auf — so nützlich kann sie für den Schutz des Darmkanales den infektiösen Mikroorganismen gegenüber werden. Ein ausgiebiges Studium der Symbiosefrage, deren nähere Erörterung nicht in den Rahmen dieses Kapitels gehört, würde zweifellos auch in epidemiologischer Hinsicht — es sei hier nur auf die zur Erklärung des Grundwassereinflusses von Buchner herangezogene diblastische Theorie Nägelis verwiesen — wertvolle Aufschlüsse liefern; sie ist von den älteren Forschern (Henle, Roser, Biermer) mehr gewürdigt worden wie von der jüngeren Schule, die über dem Arbeiten mit Reinkulturen vielfach vergessen hat, dass dieser Begriff eigentlich nur im Laboratorium zu Recht besteht. Aber gerade die zeitlichen und individuellen Schwankungen in der Flora und Fauna des Darmkanales erschweren die Lösung des Problems in hohem Grade. Nichtsdestoweniger liegen schon einige Thatsachen vor, welche für den begünstigenden oder antagonistischen Einfluss gewisser Darmsaprophyten auf pathogene Bakterien sprechen. So hat Nencki[322] schon betont, dass die Cholerainfektion jedenfalls begünstigt werde, wenn nicht überhaupt erst ermöglicht werde, durch die gleichzeitige Anwesenheit des von Blachstein & Schubenko[323] im Cholerastuhl gefundenen Bacillus Caspicus. Fermi & Salto[324] haben die nach Species und Individuen verschieden große Empfänglichkeit der Versuchstiere für Cholera zum Teil auf die verschieden starke antagonistische Wirkung des jeweils im Darm vorhandenen Bacterium coli zurückgeführt. Kohlbrugge[325] sieht in dem Coecum die Brutstätte des Bacterium coli, dessen Bedeutung für den Konkurrenzkampf mit pathogenen Bakterien er hervorhebt. Nach ihm ist der leere Dünndarm immer steril, namentlich aber vom Processus vermiformis aus dringen immer wieder Colibakterien ein. Metschnikoff[326] konnte zeigen, dass ganz junge und mit Muttermilch ernährte Kaninchen für Infektion mit Vibrionen per os empfänglich sind, aber sofort resistent werden, wenn sie zur Pflanzennahrung übergehen und wenn damit andere Mikroorganismen sich bereits im Darme angesiedelt haben, was von Wiener[327] u. a. auch für junge Katzen bestätigt wurde. Auch cholerabegünstigende Arten hatte Metschnikoff[328] schon fest-

gestellt, während er bezüglich der cholerahemmenden Bakterienspecies nicht zu abschließenden Ergebnissen gelangte. Alle diese Thatsachen lassen die Wichtigkeit der saprophytischen Bakterien für den Schutz des Verdauungskanales deutlich hervortreten und es wahrscheinlich erscheinen, dass auch schon in der Mundhöhle ein ähnlicher Kampf sich abspielt. Der antagonistische oder begünstigende Einfluss der Saprophyten auf die pathogenen Arten ist vermutlich in ihren Stoffwechselprodukten begründet, wenn wir aus Versuchen mit Mischkulturen einen Schluss ziehen dürfen, was in Anbetracht der Resorption u. s. w. nicht immer berechtigt ist. Jedenfalls muss aber auch die Zusammensetzung des Darminhaltes von Wichtigkeit sein, welche als Nähr- und Rohmaterial natürlich auch die Ernährung der Bakterien, die Art ihrer Produktion, die Menge der gelieferten Produkte beeinflussen muss. Auf diesen Punkt wird vielleicht noch zu wenig Gewicht gelegt. Der unzweifelhafte Zusammenhang (auch nach den eigenen Beobachtungen des Verfassers), in dem häufig Choleraerkrankungen mit dem übermäßigen Genusse roher Vegetabilien (Wassermelonen, Gurken u. s. w.) stehen, ist sicher nicht durch direkte Einführung von Infektionserregern, die am Obst u. s. w. haften, zu erklären, — denn erfahrungsgemäß wirkt gerade nur das Uebermaß so schädlich, — sondern wohl viel eher dadurch, dass hier die Zusammensetzung des Darminhaltes plötzlich in einer Weise chemisch und biologisch geändert wird, welche die Vegetation eindringender oder schon eingedrungener Cholerakeime oder begünstigender Arten erleichtert.

Der Einfluss psychischer Einflüsse auf die Verdauungsvorgänge und damit auf die Entstehung von intestinalen Infektionen, auf den schon in den einleitenden Bemerkungen hingewiesen wurde, sei hier in diesem Zusammenhange nur noch einmal hervorgehoben.

Auch für die Erklärung der Vorgänge in der Scheide und dem Uterus wird man die Wirkung der saprophytischen Bakterien immer berücksichtigen müssen, wenngleich sie hier für den Schutz des Organismus nicht so wesentlich in Betracht zu kommen scheinen, wie im Darmkanal. Es ist namentlich die Frage der Selbstinfektion der Schwangeren gewesen, die hier zu einem Studium der Schutzeinrichtungen des Organismus geführt hat. Die Untersuchungen von Krönig & Menge[329] an Schwangeren und Wöchnerinnen haben dargelegt, dass die menschliche Scheide selbst von künstlich eingeführten Strepto- und Staphylokokken sich innerhalb 1—2 Tagen zu reinigen vermag (was Cahanescu[330] allerdings für Stuten, Hündinnen, Kaninchen und Meerschweinchen nicht bestätigen konnte). Diese Wirkung kann nicht auf den Säuregehalt (Milchsäure) der Sekrete und die antagonistisch wirkenden Scheidebakterien allein bezogen werden, wie Doederlein[331] annimmt, sondern muss nach Krönig & Menge einer ganzen Reihe von Faktoren zugeschrieben werden: gewöhnliche Scheidenbakterien der verschiedensten Art, deren Stoffwechselprodukte, Säuregehalt, Gewebssaft, Phagocytose und Sauerstoffmangel. Andererseits scheint die Phagocytose, die Cahanescu als einzige Reaktion betrachtet, keine für den menschlichen Organismus ausschließliche Bedeutung zu besitzen, weil nach Krönig auch Vaginalsekret, in dem die Leukocyten durch Gefrieren abgetötet sind, keimvernichtend wirkt, während Cahanescu den Vaginalschleim der Stute nicht baktericid wirkend fand. Die keimtötende Wirkung des reinen Cervikalschleimes ist von Walthard[332] festgestellt worden.

Während nach dem bisher Gesagten die Verdauungssekrete im Kampfe

gegen die lebenden Bakterien nur eine untergeordnete Rolle spielen, scheinen sie um so wirksamer gegen die von den Bakterien gebildeten Gifte zu sein. Namentlich ist durch die Untersuchungen von NENCKI, SIEBER und SCHUMOW-SIMANOWSKY[333] festgestellt, dass Magen- und Pankreassaft Diphtherie- und Tetanusgift zerstören. Da auch neutralisierter Magensaft das Gift zerstört, so könnte hier das Pepsin, wie schon GAMALEÏA[334] angenommen hat, das wirksame Prinzip sein, dem übrigens das Trypsin an giftzerstörender Kraft überlegen ist. Auch die Galle vernichtet nicht nur Diphtherie-, sondern auch Tetanus- und Schlangengift (FRASER[335], PHISALIX[336], CALMETTE[337]). Das letztere Toxin wird nach WEHRMANN[338] auch vom Ptyalin des menschlichen Speichels zerstört. Dagegen hat VAN ERMENGHEM[339] im Einklange mit den klinischen Erfahrungen feststellen können, dass das Botulismusgift von den Verdauungsfermenten nicht angegriffen wird. Sicherlich wird auch die Bakterienflora des Darmes zur Giftzerstörung beitragen: METSCHNIKOFF[340] konnte zeigen, dass eine Reihe von Bakterienspecies sich in Tetanusbouillon entwickeln und das Gift zerstören kann, was von CHARRIN & MANGIN[341] bestätigt wurde. Bemerkt sei noch, dass diese giftzerstörende Wirkung der Verdauungssäfte und Bakterien nicht etwa mit einer Antitoxinbildung verbunden ist.

Litteratur.

Handbücher:

KRUSE, FLÜGGE, Die Mikroorganismen, Leipzig, Vogel, 1896.
DIEUDONNÉ, Immunität, Schutzimpfung, Serumtherapie, Leipzig, Barth, 1903.
METSCHNIKOFF, Immunität bei Infektionskrankheiten, Jena, Fischer, 1903.

[1] LUBARSCH, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 19, S. 109. — [2] ZÜRN, Sektionsber. d. Dresdner Blätter f. Geflügelzucht, 1883. — [3] MAFUCCI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11. — [4] BEHRING, Centralb. f. klin. Med., 1888, Nr. 38. — [5] PRETTNER, C. f. Bakt., Bd. 27. — [6] FRITSCH, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1867, S. 764. — [7] MENSE, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 4, S. 86. — [8] ROTHSCHUH, ebd., Bd. 5, S. 75. — [9] BUCHNER, Virchow-Holtzendorffs Vorträge. — [10] SOBERNHEIM, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25. — [11] FREUND, Berl. klin. Woch., 1902. — [12] VAN DEN BROCK, Ann. d. Chem. u. Pharm., 1860, Bd. 115, S. 75. — [13] HAUSER, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 20, S. 162. — [14] ZAHN, Virchows Arch., Bd 95, S. 401. — [15] FODOR, Deutsche med. Woch., 1885, S. 435. — [16] WYSSOKOWITSCH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, S. 3. — [17] TRAUBE & GSCHEIDLEN, Jahresber. d. schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur, 1874. — [18] LEOPOLD LANDAU, Verh. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir., 1874. — [19] GROHMANN, Inaug.-Diss., Dorpat 1884. — [20] FODOR, Deutsche med. Woch., 1887, Nr. 34. — [21] NUTALL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, S. 353. — [22] H. BUCHNER, Arch. f. Hyg., Bd. 10. — [23] NISSEN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, S. 487. — [24] BEHRING & NISSEN, ebd., Bd. 8, S. 412. — [25] GIAXA & GUARNIERI, Annal. de Micrographie, Sept. 1891. — [26] TRIA, Giorn. intern. d. scienc. med., 1891. — [27] PRUDDEN, Med. record., 1890, Jan. — [28] STERN, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 18. — [29] PETTERSON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, S. 726. [30] A. HEGELER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 115. — [31] H. BUCHNER, Arch. f. Hyg., Bd. 10 u. 17. — [32] WALZ, Baumgartens Arbeiten, Bd. 3, S. 1. — [33] PANE, Rivista clinica, 1892, p. 705. — [34] v. LINGELSHEIM, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 131. — [35] BUCHNER, Münch. med. Woch., 1899, Nr. 39 u. 40. — [36] A. SCHMIDT, Pflügers Arch., Bd. 6, S. 403. — [37] ROSSBACH, Deutsche med. Woch., 1890, S. 381. — [38] ACHALME, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1899, p. 568. — [39] LEBER, Die Entstehung der Entzündung, Leipzig 1891. — [40] HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, S. 253. — [41] STOLNIKOW, St. Petersb. med. Woch., 1878, Nr. 9. — [42] FILEHNE, Sitzungsber. d. Erlang. med. phys. Societät, 1877. — [43] ESCHERICH, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 37, S. 196. — [44] METSCHNIKOFF, Immunität, Jena 1902. — [45] BERESTNEFF cit. v. BUCHNER, Münch. med. Woch., 1899, Nr. 39 u. 40. — [46] METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1889, p. 664. — [47] BUCHNER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 8, S. 65. — [48] CHRISTMAS, Ann. Pasteur, 1891, p. 487. — [49] KIONKA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, S. 321. — [50] BAUMGARTEN, Berl. klin. Woch., 1899, 1900,

1901. Festschr. f. JAFFÉ, 1901. — [51] JETTER, Baumgartens Arbeiten, 1893. — [52] WALZ, Habilitationsschr., Tübingen 1899. — [53] FINKH, Baumgartens Arbeiten, Bd. 4. — [54] A. FISCHER, Z. f. Hyg., Bd. 35. — [55] TROMMSDORFF, Arch. f. Hyg., Bd. 39, S. 31. — [56] A. HEGELER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 115. — [57] KLIMOFF, ebd., S. 120. — [58] v. LINGELSHEIM, ebd., S. 131. — [59] BUCHNER, Münchner med. Wochenschr., 1899, S. 1418. — [59a] BAUMGARTEN, Berl. klin. Wochenschr., 1902, S. 997. — [59b] GRUBER, Wiener klin. Wochenschr., 1903, S. 1097. — [60] EMMERICH, TSUBOI u. s. w., Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, Nr. 12. — [61] BUCHNER, ebd., Nr. 29. — [62] VAUGHAN, MC. CLINTOCK, Med. news, 1893, Dec. — [63] H. & A. KOSSEL, Du Bois-Reymonds Arch. f. Physiol., 1894, S. 200. — [64] DAREMBERG, Compt. rend. d. l. soc. de biol., 1891, p. 719. — [65] BUCHNER, Arch. f. Hyg., Bd. 17. — [66] BORDET, Ann. Pasteur, 1898/99. — [67] BELFANTI & CARBONE, Giorn. d. R. Academia di Torino 1898. — [68] GRUBER & DURHAM, Wiener klin. Woch., 1896, Nr. 12. — [69] EHRLICH & MORGENROTH, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 1. — [70] HAHN & TROMMSDORFF, Münch. med. Woch., 1900, S. 413. — [71] v. DUNGERN, Die Antikörper, Jena 1903. — [72] PFEIFFER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20. — [73] MOXTER, Centr. f. Bakt., Bd. 26. — [74] NEISSER & WECHSBERG, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31. — [75] BUCHNER, Berl. klin. Woch., 1901, S. 854. — [76] SACHS, Berl. klin. Woch., 1901. — [77] BASTIN, La Cellule, t. 8, p. 383. — [78] DENYS & KAISIN, ibid., t. 9, p. 337. — [79] BAIL, Arch. f. Hyg., Bd. 35, S. 284. — [80] GENGOU, Ann. Pasteur, t. 15, p. 289. — [81] EHRLICH & SACHS, Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 14 u. 15. — [82] WILDE, Arch. f. Hyg., Bd. 44, S. 1. — [83] EHRLICH, Schlussbetrachtungen. Nothnagels Handbuch 1901. — [84] GRUBER, Münch. med. Woch., 1896. — [85] BORDET & MALKOW, Ann. Pasteur, 1899. — [86] G. MÜLLER, Inaug.-Diss., Bern 1901. — [87] HALBAN, Wien. klin. Woch., 1900. — [88] HANKIN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12 u. 14. — [89] DENYS, KAISIN, HAVET, La Cellule, t. 9 et 10. — [90] K. SCHUSTER, Inaug.-Diss., München 1894. — [91] M. HAHN, Arch. f. Hyg., Bd. 26, S. 105. — [92] VAN DER VELDE, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 692. — [93] BAIL, Arch. f. Hyg., Bd. 30, S. 348. — [94] LÖWIT, Zieglers Beitr., Bd. 22, S. 172 u. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 1025. — [95] SCHATTENFROH, Arch. f. Hyg., Bd. 31 u. 35. — [96] WELEMINSKY, Prag. med. Woch., 1901. — [97] HAHN, Arch. f. Hyg., Bd. 26, S. 130 u. 131. Vers. X u. XI. — [98] GRUBER, Münch. med. Woch., 1901. — [99] KORSCHUN & MORGENROTH, Berl. klin. Woch., 1902. — [100] TARASSEWITSCH, Ann. Pasteur, 1902. — [101] LEVADITI, ibid., 1903. — [102] DOEMENY, Wiener klin. Woch., 1902. — [103] MELTZER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, S. 278—281. — [104] v. DUNGERN, Münch. med. Woch., 1900, S. 677. — [105] MONTUORI, Rif. med., 1893, vol. 1, p. 472. — [106] BLUMREICH & JACOBY, Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 21. — [107] MELNIKOW-RASWEDENKOW, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, S. 468. — [108] BARDACH, Ann. Pasteur, 1889 et 1891. — [109] KURLOW, Arch. f. Hyg., Bd. 9. — [110] WAUTERS, Arch. d. méd. expér., 1898, Nr. 6. — [111] METSCHNIKOFF, Immunität, Fischer, Jena 1902. — [112] GENGOU, Ann. Pasteur, 1901, p. 68. — [113] MOXTER, Deutsche med. Woch., 1899, S. 687. — [114] WASSERMANN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37. — [115] ASCOLI & RIVA, Münch. med. Woch., 1901. — [116] LANDSTEINER & DONATH, Wiener klin. Woch., 1901. — [117] HAHN, Arch. f. Hyg., Bd. 26. — [118] GENGOU & BORDET, Ann. Pasteur, 1901. — [119] v. DUNGERN, Die Antikörper, Jena 1903, S. 45. — [120] DOEMENY, Wien. klin. Woch., 1902. — [121] PETTERSSON, Arch. f. Hyg., Bd. 43. — [122] BESREDKA, Ann. Pasteur, 1901. — [123] GRUBER, Münch. med. Woch., 1901. — [124] LEVADITI, Ann. Pasteur, 1902. — [125] WILDE, Arch. f. Hygiene, Bd. 44. — [126] LASCHTSCHENKO, ebd., Bd. 37, S. 290. — [127] TROMMSDORFF, ebd., Bd. 40, S. 382. — [128] POHL, Arch. f. exper. Pharm. u. Path., Bd. 25. — [129] STÖHR, Biol. Centralbl., Bd. 2. — [130] HOFMEISTER, Arch. f. exper. Pharm. u. Path., Bd. 22. — [131] s. VERWORN, Allg. Phys., S. 508. — [132] BUCHNER, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 47. — [133] WILL, Zeitschr. f. d. ges. Brauwesen, 1901. — [134] CONRADI, Hofmeisters Beitr., Bd. 1, S. 194. — [135] BRIEGER, KITASATO, WASSERMANN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, S. 137. — [136] KONDRATJEFF, Centralbl. f. Bakt., Bd. 21. — [137] HANKIN, ebd., Bd. 9, S. 336. — [138] CHRISTMAS, Ann. Pasteur, 1891, p. 487. — [139] H. BITTER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, S. 328. — [140] LIVINGOOD, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 980. — [141] WAUTERS, Arch. de méd. expér., t. 10, p. 751. — [142] TROMMSDORFF, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 439. — [143] SCHÜTZE & SCHELLER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, S. 459. — [144] SZEKELY & SZANA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, S. 61. — [145] GATTI, Rif. med., 1893, Nr. 187. — [146] CONRADI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, S. 185. — [147] WILDE, ebd., Bd. 37, S. 476. — [148] NISSEN, ebd., Bd. 6, S. 487. — [149] BONADUCE, Zieglers Beitr., Bd. 12, S. 353. — [150] BASTIN, La Cellule, t. 8, p. 383. — [151] DENYS & KAISIN, ibid., t. 9, p. 337. — [152] SCHNEIDER, Arch. f. Hyg., Bd. 28, S. 93. — [153] BAIL, ebd., Bd. 35, S. 284. — [154] LUBARSCH, Zur Lehre v. d. Geschwülsten. — [155] BAIL, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, S. 10 u. 517. — [156] DENYS & HAVET, La Cellule, 1894. — [157] FODOR & RIGLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, S. 225; Bd. 21, S. 134;

Bd. 30, S. 823. — [158] Hamburger, ebd., Bd. 22, S. 403; Bd. 24, S. 345; Virchows Arch., Bd. 156, S. 329 u. 375. — [159] Radziewsky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37. — [160] Bergey, Smithsonian Miscell. Collect., vol. 39, Nr. 1125. Moro, Wiener klin. Wochenschr., 1901, S. 1073. — [161] Canalis & Mopurgo, Fortschr. d. Med., 1890, Nr. 18 u. 19. — [162] Castellino, Rivista d'Igiene, 1893, Nr. 13. — [163] London, Compt. rend., t. 122, p. 1278. — [164] Meltzer & Norris, Journ. of exper. med., vol. 4, p. 131. — [165] Rosatzin, siehe Lubarsch, Zur Lehre von den Geschwülsten. — [166] Josué & Roger, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., t. 52, p. 696. — [167] Leo, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, S. 505. — [168] Calabrese & Pansini, Gaz. d. osped., 15, 1894. — [169] Magnus Levy, Arch. f. exper. Path., Bd. 42, S. 143. — [170] Idelsohn, Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh., Bd. 31, Heft 3. — [171] Drago, Gaz. d. osped., 1898, p. 485. — [172] Ceni, Arch. ital. d. clin. med., 1892. — [173] London, Arch. d. scienc. biol., Bd. 7. — [174] Charrin & Roger, Arch. d. physiol. norm. et pathol., 1890, Nr. 2. — [175] Ceni, Giorn. intern. d. scienc. med., 1893. — [176] Cohnstein, Virchows Arch., Bd. 130, S. 132. — [177] Wetzel, Pflügers Arch., 82. — [178] Lode, Arch. f. Hyg., Bd. 28, S. 344. — [179] Kisskalt, ebd., Bd. 39, S. 142. — [180] Dürck, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 58, S. 368. — [181] Löwit, Physiol. u. Pathol. d. Blutes u. d. Lymphe, Jena 1892. — [182] Bentivegna & Corini, Lo sperim., vol. 54, H. 5. — [183] di Mattei, Arch. f. Hyg., Bd. 29, S. 185. — [184] London, Arch. d. scienc. biol., t. 6, p. 141. — [185] Innocente & Zagari, Giorn. intern. d. scienc. med., 1892, p. 801. — [186] Thomas, Arch. f. experm. Pharm., Bd. 32, S. 38. — [187] Laitinen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, S. 206. — [188] Goldberg, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, S. 696. — [189] Ewing, Lancet 1894, vol. I, p. 1236—1238. — [190] Buchner, Die Nägelische Theorie d. Infektionskrankh., Leipzig, Engelmann. — [191] C. Müller, D. Milzbrand der Ratten, Fischer (Kornfeld) Berlin 1892. — [192] E. Israël, Hospitals Tidende, Kopenhagen 1889, p. 1317. — [193] Strauss, Le charbon des animaux et de l'homme, Paris 1887. — [194] Masella, Ann. dell'Istit. d'igiene sperim., Rom 1895. — [195] Löwy & Richter, Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 15. — [196] P. Jacob, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 30, H. 5 u. 6. — [197] M. Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. 28, S. 312. — [198] Goldscheider & Jacob, Fortschr. d. Med., 1895, S. 357. — [199] Cantani, Centralbl. f. d. med. Wiss., 1885, S. 513. — [200] Emmerich, Naturforschervers., Berlin 1886. — [201] Emmerich & di Mattei, Arch. f. Hyg., Bd. 6, S. 442; Fortschr. d. Med., 1887, S. 653. — [202] Pawlowsky, Virchows Arch., Bd. 108, S. 494. Forschr. d. Med., 1888, Nr. 3. — [203] Zagari, Giorn. intern. d. scienc. med., vol. 9. — [204] Bouchard, Compt. rend. de l'Acad. d. scienc., t. 108, p. 713. — [205] Hueppe & Wood, Berl. klin. Woch., 1889, Nr. 16. — [206] Waibel, Münch. med. Woch., 1888, S. 841. — [207] Schäfer, ebd., 1890, S. 468. — [208] Schwimmer, Wien. med. Presse, 1888, Nr. 14—16. — [209] Falcone, Giorn. ital. d. malatt. vener. c. d. pelle, 1889. — [210] Horwitz, Philadelphia med. news, 1891, p. 324. — [211] A. Schmidt, Centralbl. f. Gynäkol., 1893, S. 901. — [212] di Mattei, Giorn. d. Acad. di med. di Torino, 1888, Nr. 2 e 3. — [213] Klein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, S. 426. — [214] Sobernheim, Hyg. Rundsch., 1893, S. 497. — [215] Pfeiffer & Issaeff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, S. 355. — [216] Petruschky, ebd., Bd. 13, S. 142. — [217] Grawitz & de Bary, Virchows Arch., Bd. 108, S. 98. — [218] Scheuerlen, Fortschr. d. Med., 1887, S. 762. — [219] Wyssokowitsch, Wratsch, 1887, p. 667. — [220] Woodhead & Wood, Lancet, 1890, p. 393. — [221] Charrin & Guignard, Compt. rend., t. 108, p. 764. — [222] Buchner, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 10, 30, 47. — [223] Buchner & Hahn, Münch. med. Woch., 1897, S. 1343. — [224] Hahn, Journ. of physiol., 28, Suppl. — [225] Vaughan, Med. news, 1894, p. 657. — [226] Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. 28, S. 312. — [227] Roemer, Berl. klin. Woch., 1891, Nr. 36. — [228] Gärtner & Roemer, Wien. med. Blätter, 1881. — [229] Centanni, Deutsche med. Woch., 1894, Nr. 7 u. 8. — [230] Roemer, Wien. klin. Woch., 1891, Nr. 45. — [231] Buchner, Münch. med. Woch., 1891, Nr. 49. — [232] M. Hahn, Berl. klin. Woch., 1891. — [233] Babes & Kalindero, Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 3 u. 14. — [234] Danielssen, Monatsh. f. prakt. Dermatol., 1891, S. 85. — [235] Röckl & Schütz, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, 1893, S. 1. — [236] R. Koch, Deutsche med. Woch., 1897, S. 209. — [237] M. Hahn, Münch. med. Woch., 1897, S. 1343. — [238] Klebs, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, S. 488. — [239] E. Fränkel, Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 41. — [240] Rumpf, ebd. — [241] Wooldridge, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Bd. 3, S. 527. — [242] Wright, Brit. med. journ., 1891, p. 641. — [243] Zacharoff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, S. 331. — [244] Brieger, Kitasato, Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, S. 137. — [245] Poehl, Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 6. — [246] Buchner, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 47. — [247] Matthes & Krehl, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1894; Arch. f. exper. Pharm. u. Path., Bd. 35, S. 222; Bd. 36, S. 437. — [248] Massart & Bordet, Brüssel 1890, Lamartin. — [249] Pawlowsky, Centr. f. Bakt., Bd. 16, S. 192. — [250] Hildebrandt, Münch. med. Woch., 1894, Nr. 15. — [251] Pfeiffer & Issaeff, Zeitschr. f. Hyg.,

Bd. 16 u. 17. — [252] OGATA & JASUHARA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, S. 25. — [253] RICHET & HÉRICOURT, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1889, S. 157. — [254] BEHRING, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, S. 473. — [255] HANKIN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, Nr. 10. — [256] KRUSE & PANSINI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11 u. 12. — [257] CHENOT & PICQ, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., Mémoires 1892, p. 91. — [258] ENDERLEN, Münch. med. Woch., 1891, S. 320. — [259] Ann. Pasteur, 1891. — [260] HAHN, Berl. klin. Woch., 1901. — [261] LANDERER, Die Behandlung der Tuberkulose mit Limentsäure, Leipzig, Vogel, 1898. — [262] RICHTER, Virchows Arch., Bd. 133, S. 376. — [263] JACOBY, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 8 u. 9. — [264] A. BIER, Hyperämie als Heilmittel, Leipzig, Vogel, 1903. — [265] BUCHNER, Münch. med. Woch., 1899, Nr. 39 u. 40. — [266] SALZWEDEL, D. militärärztl. Zeitschr., 1894, S. 310; Arch. f. Chir., Bd. 57, H. 3; Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 46. — [267] BUCHNER, FUCHS, MEGELE, Arch. f. Hyg., Bd. 40, S. 347. — [268] RANSOM, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 8. — [269] BRIEGER & KEMPNER, ebd., 1897. — [270] NENCKI, SIEBER, SCHUMOW-SIMANOWSKI, C. f. Bakt., Bd. 23, S. 840 u. 880. — [271] PHISALIX & BERTRAND, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1899, p. 77. — [272] LEWIN, Deutsche med. Woch., 1898, S. 629. — [273] METSCHNIKOFF, Immunität, 1903. — [274] COURMONT & DOYON, Ann. Pasteur, 1897, p. 597. — [275] MORGENROTH, Arch. d. Pharmakodynamie, 1900, S. 265. — [276] ROUX & BORREL, Ann. Pasteur, 1898. — [277] BEHRING, Allg. Therap. d. Infektionskrankh., 1899. — [278] BILLINGER, Wiener klin. Rundsch., 1896, S. 769. — [279] KUPRIANOW, Centralbl. f. Bakt., 1894. — [280] VAILLARD, Ann. Pasteur, 1892, S. 229. — [281] BEHRING, Infektionsschutz u. Immunität. Eulenburgs realencyklopädische Jahrb., 1900. — [282] ASAKAWA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 166. — [283] WASSERMANN & TAKAKI, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 1. — [284] METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1898. — [285] COURMONT & DOYON, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1898. — [286] CALMETTE, ibid., 1899. — [287] ELLINGER, Zeitschr. f. Biol., Bd. 42. — [288] BEHRING, Allg. Ther. d. Infektionskrankh. — [289] SABOURAUD, Annal. d. Dermatol. et Syph., t. 10. — [290] BACH, Gräfes Arch., Bd. 40. — [291] HESSE, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., N. F., Bd. 36. — [292] RIBBERT, Deutsche med. Woch., 1885. — [293] BIZZOZERO, Centralblatt f. d. med. Wiss., 1885. — [294] MANFREDI, Giorn. intern. d. scienc. med., 1886. — [295] RUFFER, Quart. journ. of microscop. science, 1890. — [296] STÖHR, Virchows Arch., 1884. — [297] BERNHEIM, Beitr. z. Augenh. v. Deutschmann, H. 8, S. 61. — [298] MARTHEN, ebd., H. 12, S. 1. — [299] BACH, Gräfes Arch., Bd. 40, S. 136. — [300] DE BONO & FRISCO, Ann. d'Igiene sperim., 1899, p. 418. — [301] LEUBE, Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 3, S. 232. — [302] ROVSING, Ueber Blasenentzündung, Berlin 1890. — [303] SCHNITZLER, Zur Aetiologie d. Cystitis, Wien 1892. — [304] PREOBRAJENSKY, Ann. Pasteur, 1901. — [305] WURTZ & LERMOYEZ, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., t. 45, p. 756. — [306] THOMSON & HEWLETT, Lancet, Nr. 3776, p. 86. — [307] HILDEBRANDT, Zieglers Beitr., 1888, S. 143. — [308] BUCHNER, Archiv f. Hygiene, Bd. 8, S. 145. — [309] GRAMATSCHIKOFF, Baumgartens Arbeiten, Bd. 1, H. 3. — [310] TSCHISTOWITSCH, Ann. Pasteur, 1889, p. 337. — [311] HUGENSCHMIDT, ibid., 1896, p. 545. — [312] SANARELLI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10. — [313] LONDON, Arch. d. scienc. biol., 1897, p. 417. — [314] MIESCHER, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch., S. 441. — [315] STRAUSS & WURTZ, Annal. de méd. expér., t. 1, p. 370. — [316] MILLER, Deutsche med. Woch., 1885, S. 49. — [317] TALMA, Inaug.-Diss., Utrecht 1900. — [318] SCHÜTZ, Berl. klin. Woch., 1900, S. 553. — [319] POPOFF, Z. f. phys. Chem., Bd. 18. — [320] WEINLAND, Z. f. Biol., 1902. — [321] NENCKI, MACFADYEN, SIEBER, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 28. — [322] NENCKI, Gaz. lekarska, 1893. — [323] BLACHSTEIN & SCHUBENKO, Wratsch, 1892, p. 1029. — [324] FERMI & SALTO, C. f. Bakt., Bd. 19. — [325] KOHLBRUGGE, ebd., Bd. 29. — [326] METSCHNIKOFF, Ann. Past., 1894. — [327] WIENER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 205 u. 595. — [328] METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1894. — [329] KRÖNIG & MENGE, Bakteriol. d. weibl. Genitalkanals, Leipzig 1897. — [330] CAHANESCU, Ann. Pasteur, 1901. — [331] DOEDERLEIN, Ueber das Scheidensekret u.s.w. Leipzig 1892. — [332] WALTHARD, C. f. Bakt., Bd. 17, S. 311. — [333] NENCKI, SIEBER, SCHUMOW-SIMANOWSKY, ebd., Bd. 23. — [334] GAMALEÏA, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1892. — [335] FRASER, Brit. med. journ., 1897, p. 595. — [336] PHISALIX, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1898. — [337] CALMETTE, Ann. Pasteur, 1898. — [338] WEHRMANN, ibid. — [339] VAN ERMENGHEM, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 442. — [340] METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1897. — [341] CHARRIN & MANGIN, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1897. — [342] SCHÜTZE & SCHELLER, Zeitschr. f. Hyg., 1901. — [343] LÖWENSTEIN, Deutsch. Arch. f. klin. Medic., Bd. 76, 1903. — [344] A. WASSERMANN, Zeitschr. f. Hyg., 1896.

V.

Die Lehre von den Phagocyten und deren experimentelle Grundlagen.

Von

Elias Metschnikoff

in Paris.

Mit 7 farbigen Figuren im Text.

I. Einleitung.

Wenn man die pathogenen Mikroorganismen in ihren Beziehungen zu den Krankheitsprozessen untersucht, so stößt man in den allermeisten Fällen auf Reaktionserscheinungen seitens des Organismus, bei welchen amöboïde Zellen eine sehr große Rolle spielen.

Es kommt nur selten vor, dass das Eindringen pathogener Bakterien von deren schrankenloser Vermehrung gefolgt wird, wobei der erkrankte Organismus sich durchaus passiv verhält. Dazu gehören die virulentesten unter den pathogenen Mikroorganismen. So erzeugen die Kokkobazillen der Hühnercholera, wenn sie unter die Haut von Kaninchen oder Tauben gelangen, eine schnell tödliche Krankheit, wobei die winzigen Bakterien sich sehr rasch vermehren und sich im ganzen Organismus ausbreiten, ohne eine Entzündung hervorgerufen zu haben. Am Orte des Eindringens dieser Mikroorganismen findet man eine ganz geringe Menge Flüssigkeit, welche von Kokkobazillen wimmelt, von zelligen Elementen des eigenen Organismus aber vollkommen frei ist.

Wenn man dieselben Bakterien unter die Haut von Meerschweinchen einführt, so begegnet man ganz anderen Erscheinungen. Es bildet sich bald eine starke lokale Entzündung aus, wobei die anliegenden Blutgefäße eine ausgesprochene Hyperämie aufweisen und eine Flüssigkeit transsudieren, in welche eine ungeheure Anzahl Leukocyten einwandert. Unter diesen Bedingungen werden die Kokkobazillen der Hühnercholera lokalisiert; sie gelangen nicht in die Blutbahn und erzeugen einen Abszess am Orte der Verimpfung, worauf das Tier in den meisten Fällen vollkommen genest.

Die vergleichende Betrachtung dieser Erscheinungen, welche im Organismus auf das Eindringen eines und desselben Bakteriums folgen, können leicht zur Vermutung führen, dass die Entzündung, samt Transsudation und Exsudation von zelligen Elementen, eine heilbringende Reaktion des Organismus darstellt.

Die sehr zahlreichen Untersuchungen, welche in den letzten zwanzig Jahren ausgeführt wurden, haben diese Vermutung vollkommen bestätigt.

Nachdem es definitiv festgestellt wurde, dass die Infektionskrankheiten von Mikroorganismen herrühren, welche in den menschlichen und tierischen Organismus von außen eingeführt werden, glaubte man allgemein, dass, sobald diese Parasiten in den lebenden Körper eindringen, der letztere unbedingt erkranken muss. Durch diesen Gedanken geleitet, wollte man in der Praxis unbedingt das Eindringen pathogener Keime vermeiden. Dies suchte man durch Karbolsäurespray bei den Operationen, durch alle möglichen Desinfektionsmittel bei den verschiedensten Krankheiten zu erreichen.

Unter solchen Verhältnissen war es eine große Ueberraschung, als man fand, dass zahlreiche pathogene Bakterien, wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Diphtheriebazillen und Choleravibrionen im gesunden Organismus vorkommen können, ohne geringste Krankheitserscheinungen hervorzurufen.

Die ätiologische Richtung in der Medizin hat eine Zeitlang zu der Annahme geführt, dass die cellulären Veränderungen im Organismus eine nur ganz untergeordnete Rolle spielen. Es hat sich sogar ein gewisser Antagonismus zwischen der mikrobiologischen Pathologie und der Cellularpathologie in der Wissenschaft gebildet. Es hat aber nicht lange gedauert, bis es anerkannt wurde, dass die zelligen Elemente eine ganz hervorragende Bedeutung bei den Infektionskrankheiten haben.

Nachdem schon Panum[1] und Roser[2] die Vermutung geäußert hatten, dass den weißen Blutkörperchen eine gewisse Rolle in der Befreiung des Organismus von pathogenen Keimen zukommt, konnte ich[3] durch zahlreiche Thatsachen den Beweis bringen, dass Leukocyten und andere bewegliche Zellen imstande sind, pathogene Mikroorganismen aufzufressen und abzutöten. Dadurch wurde festgestellt, dass diesen Elementen sowohl bei der Immunität gegenüber Infektionskrankheiten, als bei den Heilungsprozessen, eine ganz eminente Bedeutung zukommt. Die dabei beteiligten Zellen, welche sämtlich amöboïde Protoplasmaausläufer besitzen und für die Aufnahme von Fremdkörpern befähigt sind, wurden von mir als Phagocyten (von Phagos und Cytos) bezeichnet.

Im folgenden soll die Naturgeschichte der Phagocyten in ihrer Beziehung zur Lehre von den pathogenen Mikroorganismen behandelt werden. Die erste Frage, welche uns dabei interessiert, ist die über die Verbreitung der Phagocyten in der Natur. Diese Zellen können an der Konstitution verschiedenster Tierorganismen, mit Einschluss des menschlichen, beteiligt werden; sie können aber auch als selbständige Organismen auftreten. Im Pflanzenreich sind die Phagocyten selten; hier können sie aber die größten Dimensionen annehmen.

II. Myxomycetenplasmodien und Protozoën als Phagocyten. Phagocytäre Verdauung bei niederen Tieren.

Unter den pilzförmigen Organismen giebt es eine Anzahl Repräsentanten, welche eigentümliche, meistens gestielte Körper darstellen. Die letzteren, Myxomyceten genannt, finden sich auf faulem Holze oder auf abgestorbenen Blättern und bestehen aus Sporangien, welche mit unzähligen runden Sporen erfüllt sind. Sobald die letzteren in günstige

Bedingungen treten, d. h. wenn sie genügende Feuchtigkeit haben, so schlüpfen aus ihnen geißeltragende einzellige Zoosporen aus, um sich in der umgebenden Flüssigkeit zu verbreiten. Diese winzigen Organismen sind den verschiedensten flagellaten Infusorien durchaus ähnlich und können sehr leicht für solche gehalten werden. Bei aufmerksamer Beobachtung sieht man diese Zoosporen sich in amöboïde Wesen verwandeln und, was noch viel auffallender ist, sich miteinander verschmelzen. Es entstehen dadurch die sogenannten Plasmodien, d. h. nackte Protoplasmamassen, welche oft eine auffallende Größe aufweisen und mehrere Fuß lang werden können. In dieser Gestalt erscheinen die Myxomycetenplasmodien als die größten, überhaupt in der Natur existierenden nackten Protoplasmaanhäufungen, welche für die verschiedenartigsten biologischen Untersuchungen ganz besonders geeignet sind.

Unter gewissen Bedingungen verwandeln sich die Plasmodien in eine große Anzahl Sporangien, wobei die Protoplasmamasse in den Sporeninhalt übergeht.

Für unsere Zwecke sind es die nackten beweglichen Plasmodien, welche das größte Interesse haben. Sie sind imstande eine ganze Reihe verschiedener Empfindungen zu offenbaren und auch feste Nahrungsstoffe aufzunehmen und in ihrem Innern zu verdauen.

Durch sehr genaue Versuche haben die Botaniker nachweisen können, dass die Plasmodien die Feuchtigkeit ihrer Umgebung zu fühlen imstande sind. In ihrem vegetativen Stadium fliehen die Plasmodien die Trockenheit und wenden sich nach feuchten Stellen. Wenn sich z. B. ein Plasmodium auf einem abgestorbenen Blatte befindet und die Oberfläche des letzteren, auf welchem der Schleimpilz liegt, zu trocknen anfängt, so siedelt das Plasmodium auf die untere, feuchte Fläche desselben Blattes oder auf ein benachbartes, feucht gebliebenes Blatt über. Wenn es dagegen zur Periode der Sporenbildung kommt, wird die Empfindlichkeit des Plasmodiums eine ganz andere. Anstatt feuchte Stellen aufzusuchen, wendet sich dasselbe den trockenen zu. Unter diesen Umständen kriechen die im Innern der feuchten Masse abgefallener Blätter befindlichen Plasmodien auf deren trockene Oberfläche, oder auf andere benachbarte trockene Gegenstände, z. B. auf die abgefallenen Zweige der Sträucher und Bäume. Der positive Hydrothropismus wird dabei in einen negativen umgewandelt.

Stahl[1], welcher diese Entdeckung gemacht hat, fand auch eine sehr ausgesprochene Empfindlichkeit der Myxomycetenplasmodien für die chemische Zusammensetzung des Mediums vor, mit welchem sie in Berührung sind. So werden diese Organismen sehr stark durch Dekokte aus abgestorbenen Blättern angezogen, während andere Substanzen, wie Zucker- resp. Salzlösungen einen entgegengesetzten Effekt ausüben. Nach der geläufigen, durch den berühmten Botaniker Pfeffer eingeführten Nomenklatur besitzen die Plasmodien eine positive Chemotaxis gegenüber den pflanzlichen Aufgüssen, eine negative Chemotaxis dagegen gegenüber den verschiedensten chemischen Substanzen.

Durch ihre Empfindlichkeit geleitet, nähern sich die Plasmodien denjenigen Lösungen, welche ihnen zur Nahrung dienen, entfernen sich aber von solchen, welche für ihr Leben mehr oder weniger schädlich sind. Indessen sind diese physiologischen Eigenschaften nicht unabänderlich. So verwandelt sich die positive Chemotaxis in negative in den Fällen, wenn die Plasmodien nicht mehr wachsen und sich zur Fruchtbildung bereiten. Auf der anderen Seite kann auch die negative

Chemotaxis in positive umgewandelt werden. Dies geschieht, wenn die Plasmodien ganz allmählich an verschiedene Substanzlösungen gewöhnt werden. Wenn man Plasmodien von Physarum in eine 0,25 proz. Lösung von Chlornatrium versetzt, werden dieselben zunächst abgestoßen. Nach wenigen Stunden kehren sie indessen zurück und führen ihre Protoplasmaausläufer in die Salzlösung ein. Unter solchen Umständen gewöhnen sie sich allmählich auch an stärkere, etwa 0,5 proz. Lösungen desselben Salzes. Die ursprüngliche negative Chemotaxis wandelt sich demnach in eine entschieden positive um.

Die Plasmodien der Myxomyceten sind imstande nicht nur flüssige Nahrung, wie Pflanzenaufgüsse, sondern auch solide Fremdkörper in sich aufzunehmen. Dabei werden die letzteren von Protoplasmaausläufern umgeben, so dass binnen kurzer Zeit diese Fremdkörper ganz ins Innere der Plasmodien gelangen. Wenn man diese nackten Pilzmassen mit verschiedenartigsten, mit Karminpulver bestreuten festen Substanzen in Berührung bringt, wird man schon nach wenigen Minuten eine Menge davon im Inneren der wie Lava fließenden Protoplasmaströme wahrnehmen. Unter solchen aufgefressenen Fremdkörpern kann man auch eine Menge verschiedenster mikroskopischer Organismen, pflanzlicher wie tierischer Natur auffinden.

Die Thatsache ist mehrmals festgestellt worden, dass Plasmodien lebende Organismen mit Leichtigkeit in sich aufnehmen können. So hat PFEFFER[5] dasselbe für lebende Algen (Pandorinen und Diatomeen) konstatiert. Nach einem kurzen Verweilen im Inneren der Plasmodien wurden diese Organismen noch im lebenden Zustande nach außen abgestoßen. ČELAKOWSKY jun.[6] hat diese Thatsache bestätigt, auf Grund mannigfaltiger und sehr genauer Untersuchungen. Er sah auch mehrere Algen längere Zeit ihr Leben im Inneren von Plasmodien (von Chondrioderma difforme, Didymium microcarpum und Aethalium septicum) bewahren. Aber er fand auch, dass viele von den aufgenommenen Organismen darin abgetötet und verdaut werden. So konstatierte er, »dass die nach 2—3tägigem Aufenthalt im Plasmodium wieder freigegebenen Exemplare von Navicula und Nitzschia insgesamt oder größtenteils abgestorben erschienen, obzwar ausschließlich lebende Zellen zur Aufnahme geboten worden« (S. 203).

Die prinzipiell wichtige Thatsache, dass Myxomycetenplasmodien imstande sind wirklich lebende Organismen aufzufressen, steht über allen Zweifel. So waren die aufgenommenen Euglenen oft lange Zeit imstande, ihre charakteristischen zuckenden Bewegungen im Innern von Plasmodien auszuführen. Die Euglenen zogen sich dabei zu Kugeln zusammen und streckten sich dann wieder aus, ihre normale Fischform annehmend. Indessen mit der Zeit nahmen »die Bewegungen der Euglenen innerhalb des Plasmodiums an Energie allmählich ab, und am dritten Tage sah ČELAKOWSKY bereits eine beträchtliche Anzahl Individuen starr und unbeweglich« (S. 207). Lebende Infusorien (Colpoda cucullus) »gerieten oft in das Plasmodium und setzten daselbst ihre drehenden Bewegungen unbehindert fort« (S. 209). Einige Kolpoden konnten dann in Ruhezustand übergehen und wiesen sogar Teilungszustände im Innern der Plasmodien auf.

Bakterien werden auch sehr häufig von Plasmodien lebend aufgenommen. Einige gehen dabei bald zu Grunde und werden dann mehr oder weniger vollständig verdaut, wie es A. LISTER[7] festgestellt hat. Einige Bakterien bleiben aber längere Zeit am Leben. So hat ČELA-

KOWSKY Fadenformen von Bacillus subtilis beobachtet, welche nach 6 Stunden ausgestoßen wurden und welche nach weiteren 8 Stunden die charakteristischen Sporen in ihrem Innern bildeten.

Die von Plasmodien aufgenommenen Fremdkörper werden meistens unter deren Einfluss mehr oder weniger stark verändert. Das Chlorophyll wird braun verfärbt und der Zellinhalt der aufgefressenen Organismen koaguliert und degeneriert körnig.

Bei der Untersuchung der Plasmodien auf ihre verdauende Wirkung hat KRUKENBERG[8] bereits vor mehr als 20 Jahren ein pepsinartiges Ferment entdeckt, welches Eiweißsubstanzen im sauren Medium zur Auflösung brachte. Ich konnte später[9] nachweisen, dass sich im Innern der Plasmodien Nahrungsvakuolen bilden, welche eine ausgesprochen saure Flüssigkeit enthalten, unter deren Mitwirkung das Pepsin von KRUKENBERG seine verdauende Wirkung entfalten kann. Um sich von dieser Thatsache zu überzeugen, braucht man nur blaue Lackmuskörner in Berührung mit frischen Plasmodien zu setzen. Kurze Zeit darauf wird man rot verfärbte Körner im Innern von roten Vakuolen wahrnehmen. Sobald man auf ein solches Präparat einen gewissen Druck ausübt, wird der saure Inhalt der Vakuolen vom Protoplasma berührt, wobei die roten Körner sofort ins Blaue verfärbt werden, da ja das Protoplasma bekanntlich stets alkalisch reagiert.

Fig. 1. Ein Stück Plasmodium von Physarum, unter dem Einflusse einer 1 proz. Lösung von Neutralroth. → bezeichnet die Richtung der Protoplasmaströmungen.

Es ist leicht, sich ein Urteil über die Reaktion in den Nahrungsvakuolen der Myxomycetenplasmodien mit Hilfe der von EHRLICH eingeführten Neutralrotfärbung zu bilden. Mit einer 1 proz. Lösung dieser Substanz färben sich die Ingesta hellrosa (Fig. 1), was auf eine schwachsaure Reaktion hindeutet.

Nach neueren Untersuchungen von ČELAKOWSKY ist das von Myxomycetenplasmodien stammende Enzym imstande, nicht nur in schwach saurem, sondern auch im neutralen und sogar im schwach alkalischen Medium Eiweißkörper zu verdauen. ČELAKOWSKY ließ Plasmodien koaguliertes Hühnereiweiß aufnehmen und konstatierte daraufhin, dass dieselben »auch bei völliger Abwesenheit der Bakterien, also aus eigenen Mitteln« eine solche Nahrung »in Lösung überzuführen vermögen« (S. 232). Diese Verdauung »ging jedoch ebenso schnell bei alkalischer wie bei sauerer oder neutraler Reaktion vor sich« (S. 236). Es ist demnach der Schluss wahrscheinlich, dass das aus Plasmodien stammende Enzym nicht als Pepsin aufzufassen ist, sondern zur Trypsingruppe gerechnet werden muss.

Die Myxomycetenplasmodien können auch eine gewisse verdauende Wirkung auf Stärke ausüben, welche jedoch nur wenig ausgesprochen ist.

Die intracelluläre Verdauung im Pflanzenreiche, wie sie uns die Myxomyceten aufweisen, ist eine Art Unicum. In der Tierwelt begegnen wir dagegen sehr oft analogen Erscheinungen. So sind schon die meisten Protozoën befähigt, fremde Festkörper in sich aufzunehmen und dieselben im Innern ihres Protoplasmas zu verdauen. Das bestbekannte Beispiel in dieser Beziehung ist die intracelluläre Verdauung der nackten Amöben, welche zu den einfachst gebauten und niedrigsten Organismen gehören.

Es ist seit geraumer Zeit bekannt, dass diese mikroskopischen Wesen, welche beständig ihre äußere Gestalt verändern, indem sie ihre Protoplasmaausläufer aussenden und wieder einziehen, mit großer Leichtigkeit verschiedene Fremdkörper aufzunehmen imstande sind. Man wusste auch schon, dass die Amöben sich in der Regel mit niedrigsten Pflanzen und Tieren ernähren. Oft findet man Amöben, welche ganze Algen, Infusorien oder Rädertierchen in ihrem Protoplasma enthalten. Die Verfärbung des Chlorophylls, sowie die körnige Degeneration des Inhalts, lassen keinen Zweifel darüber, dass es sich hier um eine wirkliche Verdauung handelt. Die gröberen Erscheinungen der letzteren, sowie die Ausleerung der Ingesta sind seit längerer Zeit genügend erforscht worden. Dagegen sind die feineren Vorgänge der Verdauung im Innern des Amöbenprotoplasmas erst jüngst zur Kenntnis gelangt.

Wie die Myxomycetenplasmodien, so sind auch die Amöben befähigt, unzweifelhaft lebende Nahrung aufzufressen. So ist es leicht, bewegliche Bakterien im Innern der Nahrungsvakuolen verschiedener Amöben zu beobachten. Čelakowsky[6] sah im Innern eines Individuums von Amoeba limax ein kurzfädiges, knieförmig gebogenes Gebilde eingeschlossen, welches starke aktive Bewegungen ausführte. Dasselbe erwies sich als ein lebender Vibrio, ganz denjenigen ähnlich, welche auch außerhalb des Plasmodiums herumtummelten. Bei anderen Amöben (Amoeba verrucosa) sah derselbe Autor »in ihrem Innern zahlreiche, teils lebende, teils in Verdauung begriffene Algen (meist Chlamydomonaden)« (S. 210).

Die Amöben sind überhaupt auf lebendige Nahrung angewiesen und viele von ihnen ernähren sich ausschließlich mit Bakterien. Es ist dadurch möglich geworden, reichliche Kulturen von Amöben zu erzeugen, indem man ihnen Massen von Bakterien zur Verfügung stellte. Es werden Agarkulturen verschiedener Bakterien hergestellt, von welchen zahlreiche Amöben leben und sich fast ungehindert vermehren. Oft bekommt man solche Amöbenkulturen mit mehreren Bakterienarten gemischt; bisweilen gelingt es aber massenhaft Amöben zu züchten in Gemeinschaft mit nur einer einzigen Species von Bakterien. Die letzteren müssen meistens im lebenden Zustande Amöben dargereicht werden; indessen ist es Tsujitani[10] gelungen, Amöbenkulturen zu erzeugen, welche ausschließlich auf Kosten durch Wärme abgetöteter Vibrionen sich entwickelten.

Wenn Amöben längere Zeit an eine einzige Bakterienspecies gewöhnt werden, so erlangen sie die Fähigkeit, solche Bakterien noch außerhalb des Amöbenkörpers zu Klumpen zu agglutinieren. Diese Thatsache ist von Mouton[11] für Amöben beschrieben worden, welche während mehrerer Generationen ausschließlich mit Colibazillen ernährt wurden. Bei solchen Amöben werden die in die Nähe ihrer pulsierenden Vakuole

gelangenden Colibazillen rasch zu größeren Haufen vereinigt. Dadurch werden die Bakterien mit Leichtigkeit in ganzen Mengen aufgenommen. Indessen ist diese Bedingung nicht unumgänglich notwendig für die Nahrungsaufnahme, indem dieselben Amöben einzelne, nicht zu Haufen zusammengeklebte Staphylokokken aufnehmen; auch andere Amöben sind imstande, einzelne isolierte Colibazillen ohne Mühe aufzufressen.

Die aufgenommenen Bakterien werden dann im Inneren des Amöbenkörpers in Vakuolen eingeschlossen und einem Verdauungsprozess unterworfen. Seit längerer Zeit ist es gelungen, in diesen Nahrungsvakuolen das Vorhandensein einer schwachsauren Flüssigkeit zu konstatieren. Am besten kann dieser Nachweis durch Hinzufügen eines Tropfens Neutralrotlösung beigebracht werden. Die von Amöben aufgenommenen Bakterien werden dabei kirschrot gefärbt, was auf eine saure Reaktion hindeutet. Mouton beobachtete, dass von Hefezellen, welche von Amöben aufgefressen wurden, einige ungefärbt blieben, die anderen dagegen sich mit Neutralrot intensiv rot färbten. Die letzteren befanden sich schon im Zustande der Verdauung.

Amöbenkulturen, in großem Maßstabe angelegt, haben Mouton Veranlassung gegeben, eine Reihe sehr interessanter Untersuchungen über die verdauenden Enzyme der Amöben anzustellen. Zu diesem Zwecke müssen die auf der Oberfläche der Agarplatten aufgewachsenen Amöben mit Wasser aufgeschüttelt werden. Die Flüssigkeit wird dann zentrifugiert, wobei die Amöben einen Niederschlag bilden, welcher mit Glycerin behandelt werden muss. Amöben in Glycerin mazeriert geben dann an die Flüssigkeit eine erhebliche Menge des intracellulären verdauenden Enzyms ab, welches nunmehr durch Alkohol niedergeschlagen werden kann. Der Niederschlag löst sich leicht in Wasser, aus welchem die noch übriggebliebenen Amöbenkörper durch Zentrifugation entfernt werden können.

Die wässerige Enzymlösung übt eine ausgesprochen verdauende Wirkung sowohl auf die Gelatine, als auf geronnenes Fibrin aus. Das Eieralbumin wird ebenfalls, obwohl wenig, angegriffen. Diese Verdauung wird am schnellsten im neutralen Medium vollzogen, kann aber auch bei schwach alkalischer und auch schwach saurer Reaktion stattfinden. Wenn die Alkalinität den Grad, bei welchem das Phenolphtaleïn verfärbt wird, übersteigt, dann hört die Enzymwirkung auf. Die letztere bleibt aber bestehen, wenn der Lackmus eine neutrale und sogar eine schwach saure Reaktion aufweist. Wenn die Flüssigkeit mit Methylorange eine saure Reaktion zeigt, dann ist die verdauende Wirkung der »Amibodiastase« gleich Null.

Dieses Amöbenenzym wirkt bei verschiedenen Temperaturen; es verdaut besser, wenn das Thermometer 25° übersteigt, kann aber auch bei viel niedrigeren Temperaturen eine deutliche Wirkung ausüben. Dies ist um so weniger zu bewundern, als die Amöben ja meistens in unseren Breiten in ziemlich kaltem Wasser leben. Nur bei 8° wird die Enzymwirkung sehr stark verlangsamt, um darunter ganz stillzustehen.

Oberhalb von 50° fängt die Wirkung der Amibodiastase deutlich an abzunehmen, und bei 60° und darüber hört ihre Verdauungsthätigkeit gänzlich auf. Es erhellt somit aus der Gesamtsumme der Erscheinungen, dass die Amibodiastase der Gruppe der Trypsine beigerechnet werden muss. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass es dieses Enzym ist, welches in den Nahrungsvakuolen bei lebenden Amöben viele der

aufgenommenen Fremdkörper und namentlich die kleinsten Organismen, darunter Bakterien, verdaut. Direkte, auf diesen Punkt gerichtete Untersuchungen von MOUTON lieferten ihm die schlagendsten Beweise für diese Schlussfolgerungen. Wenn man zur wässerigen Lösung der Amibodiastase eine gewisse Menge verschiedener Bakterien, welche vorher durch Chloroform abgetötet wurden, zusetzt, so bekommt man eine trübe Flüssigkeit, welche binnen kurzer Zeit sich vollkommen aufklärt. Dabei quellen die Bakterienleiber, werden allmählich heller und lösen sich vollständig auf. Da dieser Prozess genau in derselben Weise und unter denselben Bedingungen (Reaktion, Temperatur) verläuft, wie die Auflösung des Fibrins oder der Gelatine, so ist es sicher, dass es sich um die gleiche Verdauung mittelst der Amibodiastase handelt. Vergleichende Untersuchungen haben den Nachweis geliefert, dass bei dieser Auflösung der Bakterienleiber es sich unmöglich um eine Selbstverdauung der letzteren handeln kann. So ist die Wirkung der Amibodiastase am sichersten gegenüber Colibazillen, welche einer Selbstverdauungskraft vollkommen entbehren.

Es ist sehr bemerkenswert, dass es MOUTON niemals gelang, eine Verdauung lebender Colibazillen durch die Amibodiastase zu erzielen. Man darf aber daraus noch durchaus nicht den Schluss ziehen, dass lebende Amöben imstande wären, sich ausschließlich mit toten Bakterien zu ernähren. Aus oben von MOUTON sichergestellten Thatsachen hätte man vielleicht ersehen wollen, dass die zur Nahrung von Amöben dienenden Organismen erst außerhalb des Amöbenkörpers abgetötet werden müssen, um dann der Enzymwirkung innerhalb der Nahrungsvakuolen unterworfen zu werden. In der Wirklichkeit muss man eher annehmen, dass, bei der Behandlung der Amöbenleiber behufs Darstellung der Amibodiastase, nur ein Teil der wirkenden Enzyme ins Freie gelangt, welcher nur hinreicht, um abgetötete Bakterien anzugreifen.

Das Suchen nach Enzymen, welche imstande wären, Stärke oder Fette zu verdauen, haben bis jetzt ausschließlich zu negativen Resultaten geführt. Es gelang bisher nur die proteolytische Amibodiastase zu erhalten, welche sicherlich eine große Analogie mit Plasmodienenzymen aufweist und welche ebenfalls sehr nahe verwandt mit Verdauungsfermenten anderer Protozoën ist.

Amöben, wie Wurzelfüßler (Rhizopoden) überhaupt, sind als echte Phagocyten aufzufassen, weil es lebende Wesen sind, welche Fremdkörper auffressen und dieselben intracellulär verdauen. Ueberaus die meisten Infusionstierchen müssen ebenfalls zur Kategorie selbstständig lebender Phagocyten mitgerechnet werden. Sowohl die geißeltragenden (Flagellata), als die höher stehenden wimpertragenden (Ciliata) Infusorien ernähren sich nur in seltenen Fällen ausschließlich mit außerhalb ihres Körpers aufgelösten Substanzen. Bei weitem die allergrößte Mehrzahl fangen lebende Nahrung auf, um dieselbe intracellulär, innerhalb der Nahrungsvakuolen zu verdauen. Die höher als Rhizopoden organisierten Infusorien besitzen eine Mundöffnung, durch welche die feste Nahrung in das Innere des Protoplasmaleibes befördert wird, wo sie, von einer Flüssigkeit umgeben, als kleine Klumpen innerhalb der Vakuolen auftritt. Die aufgenommenen Körper werden nur teilweise verdaut, so dass eine große Menge Exkremente gebildet wird, welche durch eine präformierte Afteröffnung nach außen ausgestoßen werden.

Es ist schon seit geraumer Zeit bekannt, dass die Nahrungsvakuolen bei Infusorien eine deutlich saure Reaktion besitzen. Die aufgenommenen

Lackmuskörner werden binnen kurzem rot verfärbt; die Alizarinsulfosäure zeigt ebenfalls eine ausgesprochene saure Reaktion, indem sie einen zitronengelben Farbenton annimmt. Mit Neutralrot werden die Vakuolen sofort purpurrot gefärbt, was dieselbe Bedeutung hat. Dies ist die Regel für die größte Mehrzahl der Infusorien, wie es sehr leicht an Vorticellen und Paramecien beobachtet werden kann. Diese Regel ist aber keine absolute. Bei einigen Infusorien, wie z. B. bei Nassula elegans, weisen die Nahrungsvakuolen eine unzweifelhaft alkalische Reaktion auf. Es genügt auf einen Tropfen Wasser, in welchem lebende Nassula schwimmen, etwas einprozentiger Neutralrotlösung hinzufügen, um die meisten Nahrungsvakuolen alsbald deutlich braun zu färben. Dieser braune Farbenton ist eben sehr charakteristisch für Alkalien. (Fig. 2.[15])

Es ist wohl nicht zu bezweifeln, dass die intracelluläre Verdauung bei Infusorien durch Enzyme bewerkstelligt wird, welche mit Amibodiastase eine große Aehnlichkeit besitzen. Experimentell ist aber diese Thatsache noch nicht bewiesen worden, indem es noch nicht gelungen ist ein Verdauungsenzym aus Infusorien zu extrahieren. Dies beweist eben, wie schwer es oft ist die Erscheinungen im lebenden Organismus künstlich in vitro nachzuahmen.

Fig. 2. Nassula elegans mit einer 1 proz. Lösung von Neutralrot behandelt.

Während nun die meisten Protozoën als selbständig lebende Phagocyten aufgefasst werden müssen, müssen die größte Mehrzahl mehrzelliger Tiere (Metazoën) als Organismen in Anspruch genommen werden, welche eine mehr oder weniger größere Menge Phagocyten enthalten. Tiere, welche solcher Freßzellen vollkommen entbehren, sind jedenfalls als seltene Ausnahmen zu betrachten. Bei vielen Wirbellosen ist das gesamte Verdauungsepithel des Intestinaltractus aus sessilen Phagocyten zusammengesetzt. Dazu gehören Schwämme (Spongien), die meisten Nesseltiere (Cölenteraten) und Strudelwürmer (Turbellarien). Die aufgenommene Nahrung wird entweder von einzelnen mit amöboïden Ausläufern versehenen Epithelphagocyten aufgenommen, oder die letzteren verschmelzen miteinander, um einen größeren Fremdkörper vollständig zu umwickeln. Es entstehen dabei wahre Plasmodien, welche auffallend an die Plasmodien der Myxomyceten erinnern. Die auffallendsten Beispiele kann man bei Siphonophoren und den sog. Turbellaria acoela beobachten. Die ersteren sind ausgesprochene Raubtiere, welche mit ihren Nesselfäden befähigt sind verschiedene Seetiere, z. B. ganze Crustaceen, aufzufangen und in ihre Verdauungsorgane zu befördern. Unter solchen Bedingungen wird die Nahrung von einer ganzen Reihe amöboïder Entodermphagocyten umflossen, welche sich zu sehr großen Protoplasmamassen verschmelzen, in denen die Verdauuung vollzogen wird. Bei den Acoela besteht der Darm aus einem wahren Plasmodium, d. h. er wird repräsentiert durch eine Masse vollständig miteinander verschmolzener Zellen, von denen nur die Kerne einzeln bleiben. Das gesamte Bild ähnelt durchaus dem Endoplasma höherer Infusorien, mit welchem der Acölendarm in früheren Zeiten mehrmals verglichen wurde.

Von den Vorgängen der intracellulären Verdauung bei Wirbellosen

sind diejenigen, welche sich in Entodermphagocyten der Aktinien abspielen, am besten bekannt. Diese schönen Seetiere fangen ihre Beute mittelst ihrer Tentakeln und verschlucken dieselbe in eine umfangreiche Verdauungskammer, welche mit einer Menge sog. Mesenterialfäden versehen ist. Die Mesenterialfäden sind mit einem, dem Entoderm angehörigen Epithel ausgekleidet, welches lange Protoplasmafortsätze aussendet, die zur Aufnahme der Nahrungspartikelchen dienen.

Seit lange suchte man den Mechanismus der Verdauung bei Aktinien näher zu eruieren; man konnte aber zu keinem sicheren Schlusse kommen, da es unmöglich war, in deren Verdauungshöhle wirksame Verdauungssäfte aufzufinden. Erst später[12] gelang es mir festzustellen, dass die Aktinien ihre Nahrung gar nicht mit Hilfe abgesonderter Sekrete, sondern ausschließlich intracellulär verdauen. Wenn man Krebsmuskel oder andere Nahrung, mit Karminpulver bestreut, Aktinien darreicht, so wird man kurze Zeit darauf Bruchstücke der Muskelfasern nebst Karminkörnchen im Innern der Entodermzellen von Mesenterialfäden auffinden. Diese zelligen Elemente müssen demnach als echte Phagocyten aufgefasst werden.

Wenn man anstatt Karminpulver einige feine Körnchen von blauem Lackmus hinzusetzt, so wird man bald darauf Mesenterialfäden rosa oder violett gefärbt sehen. Diese Reaktion beweist uns, dass die intracelluläre Verdauung bei Aktinien im schwach sauren Medium erfolgt.

Mesnil[13], welcher eine genauere Untersuchung über die Verdauungsthätigkeit der Exkrete aus Mesenterialfäden anstellte, gelang es unzweideutig ausgesprochene Fermentwirkungen derselben zu konstatieren. Diese Extrakte sind besonders wirksam den Albuminoïdsubstanzen gegenüber. Fibrin und geronnenes Eiweiß können von denselben sowohl im neutralen, als im schwach sauren oder schwach alkalischen Medium verdaut werden. Das dabei wirksame Enzym, mit dem Namen Aktinodiastase bezeichnet, erinnert auffallend an Amibodiastase und an andere zur Trypsingruppe gehörende Enzyme.

Die Aktinodiastase verdaut gut bei 15°—20°, d. h. einer Temperatur, bei welcher Aktinien in der freien Natur ihre Nahrung ausnutzen. Aber die günstigste Temperatur bei den Versuchen in vitro hat sich bei 36°—45° ergeben. Höhere Temperaturen üben eine abschwächende Wirkung aus und bei 55°—60° hört die Verdauung mittelst Aktinodiastase, ebenso wie es für Amibodiastase der Fall war, vollkommen auf. Unter den Produkten der Verdauung mit Mesenterialfädenextrakten hat man außer Peptonen noch Tyrosin und Proteïnchromogene aufgefunden.

Durch die Versuche an Amöben und Aktinien hat man den besten Beweis dafür geliefert, dass die intracelluläre Verdauung eine ausgesprochen enzymatische ist, die sich von der gewöhnlichen Verdauung bei höheren Tieren hauptsächlich dadurch unterscheidet, dass die verdauenden Fermente nicht nach außen ausgeschieden werden, sondern im Innern der dieselben produzierenden Zellen zur Wirkung gelangen.

Unter den niederen Tieren haben für die Lehre der Phagocyten die Spongien eine ganz hervorragende Bedeutung, da bei diesen Wirbellosen die verdauende Thätigkeit der Phagocyten sich nicht nur auf intestinale Epithelien, sondern auch auf bewegliche Bindegewebszellen der mittleren Körperschicht ausdehnt. Durch die starken Wimperbewegungen der geißeltragenden Entodermzellen wird bei Spongien ein rascher Fluss gebildet, welcher dazu dient, um kleine im Wasser

suspendierte Körper in den Organismus der Spongien zu befördern. Dabei werden kleinere Gegenstände, wie einzellige Algen oder andere niedere Organismen, ins Innere sowohl der Entodermzellen aufgenommen, als auch von zahlreichen amöboïden Mesodermelementen aufgefressen. Es ist sehr auffallend, dass diese zwei Hauptschichten, Entoderm und Mesoderm, nicht streng voneinander geschieden sind, so dass Fremdkörper mit Leichtigkeit aus der »Darmhöhle« in das Stützgewebe des Körpers eindringen. Es ist etwa so, als ob die von uns aufgegessene Nahrung aus dem Darminhalte in die Bauchhöhle und in die Lymphgefäße ungestört passierte.

Während nun die intracelluläre Verdauung im Epithel des Darmkanals sich nur bei niederen Wirbellosen konserviert hat, bei höheren Wirbellosen (Arthropoden, die meisten Würmer und Weichtiere), sowie bei sämtlichen Wirbeltieren dagegen durch extracelluläre Verdauung ersetzt wurde, hat sich die verdauende Funktion der beweglichen Mesodermzellen in dem gesamten Tierreiche, den Menschen nicht ausgeschlossen, erhalten. Die Entodermphagocyten haben allmählich die Fähigkeit verloren, Fremdkörper ins Innere aufzunehmen und in den Nahrungsvakuolen zu verdauen; sie haben sich zu Drüsenzellen umgewandelt, welche die von ihnen bereiteten Verdauungssekrete nach außen ausscheiden. Mit dem Aufhören der Phagocytenthätigkeit haben die Darmepithelzellen auch ihre Fähigkeit, amöboïde Ausläufer auszusenden, verloren. Die intracelluläre Verdauung ist unter solchen Bedingungen zu einer extracellulären geworden.

Im Bereiche des Mesoderms sind dagegen die ursprünglichen Verhältnisse bestehen geblieben. Die von außen stammende Nahrung kann bei den meisten Tieren nicht mit Leichtigkeit ins Mesodermgebiet gelangen, wie es für Spongien die Regel ist, da die Verdauungsorgane bei ersteren sich streng abgesondert haben. Trotzdem finden die Amöboïdzellen des Mesoderms Gelegenheit genug, verschiedene feste Körper in sich aufzunehmen und dieselben in ihrem Innern ganz ebenso zu verdauen, wie es Amöben oder Entodermphagocyten der Aktinien gegenüber verschiedenen Nahrungsstoffen thun. Nehmen wir an, dass durch einen kleinen Riss in der Darmwand etwas Nahrung in die Bauchhöhle gelangt ist. Sofort sammeln sich um die Fremdkörper eine Menge Amöboïdzellen an, welche durch verschiedenartige Leukocyten repräsentiert werden und nun werden die aus der Nahrung stammenden Bestandteile durch diese Phagocyten aufgenommen und soweit wie möglich umgeändert, verdaut. Dieser Prozess wird gewöhnlich als »Resorption« bezeichnet, aber er ist im Grunde genommen nichts anderes als eine intracelluläre Verdauung im Innern von beweglichen Mesodermzellen.

Wenn bei einer chirurgischen Operation Catgutfäden in den menschlichen Organismus eingenäht werden, so werden sie binnen kurz oder lang ebenfalls »resorbiert«. Das genaue Studium der dabei stattfindenden Vorgänge beweist sehr deutlich, dass es sich wieder um eine intracelluläre Aufnahme resp. Verdauung von Fremdkörpern im Innern der mesodermalen Phagocyten handelt.

Damit dem Leser kein Zweifel mehr bleibt, dass die Resorptionsvorgänge sich einfach auf die intracelluläre Verdauung seitens der Phagocyten reduzieren, ist es notwendig, etwas näher auf die dabei stattfindenden Erscheinungen einzugehen.

III. Rolle der Phagocyten bei der Resorption korpuskulärer Elemente.

Die mannigfaltigsten Resorptionserscheinungen fester Körper kommen im menschlichen sowohl wie im tierischen Körper alltäglich vor. So sehen wir in jedem Milzpräparate eine Menge sog. blutkörperchenhaltiger Zellen, welche nichts anderes sind als mit roten Blutkörperchen angefüllte amöboïde Pulpazellen der Milz. In den Lymphdrüsen ist der gleiche Befund ebenfalls sehr häufig. Die Mesenterialdrüsen sind oft rot oder rosa gefärbt, da sie eine Menge solcher blutkörperchenhaltiger Amöboïdzellen enthalten. Bei größeren oder kleineren Blutergüssen, sowohl unter der Haut als in den Körperhöhlen, werden die ausgeflossenen Blutkörperchen von den amöboïdbeweglichen Leukocyten aufgenommen und in ihrem Innern mehr oder weniger vollständig aufgelöst.

Neben solchen, zwar sehr häufigen oder fast konstanten Resorptionserscheinungen, welche indessen eine Art Zufall repräsentieren, fehlt es nicht bei niederen wie bei höheren Tieren, inclusive den Menschen, an solchen, welche einen vollkommen normalen, physiologischen Charakter dokumentieren. So erleiden viele Wirbellosen und Wirbeltiere eine mehr oder weniger vollkommene Metamorphose ihres Körperbaues und ihrer inneren Organisation, wobei viele Organe und Gewebe durch Resorption zu Grunde gerichtet werden.

Am einfachsten sind diese Erscheinungen bei niederen Wirbellosen zu eruieren. Zuerst sind sie von mir[9] bei Echinodermen, namentlich Holothurien, untersucht. Man weiß seit den epochemachenden Entdeckungen von JOHANNES MÜLLER[14], dass die schwerfälligen, auf dem Meerboden stille lebenden Holothurien, oder Seewalzen, im Larvenzustande als sehr zierliche, durchsichtige und auf der Meeresoberfläche schwimmende Tierchen auftreten. Beim ersten Blick hätte man ebensowenig diese, als Aurikularien bezeichneten Larven für einen Jugendzustand der Holothurien, wie etwa schwerfällige Raupen für Schmetterlingslarven halten können. Und trotzdem ist es unwiderruflich festgestellt worden, das Aurikularien sich wirklich in Holothurien verwandeln. Dabei gehen viele Larvenorgane, namentlich die mit Wimperhaaren ausgestatteten flügelförmigen Gebilde, vollständig verloren. Dies geschieht in der Weise, dass eine Menge Wanderzellen, welche zeitlebens in der Leibeshöhle nach Art der Lymphkörperchen leben, an die Wimperorgane herannahen und sie mit großer Schnelligkeit auffressen. Die dabei stattfindenden Vorgänge lassen sich am besten mit der Nahrungsaufnahme und der intracellulären Verdauung seitens der Amöben vergleichen. Der Verlust der Bewegungsorgane hat zur Folge, dass die verwandelten Aurikularien zum Meerboden fallen und dort eine für sie ganz neue Lebensweise zu führen anfangen.

Nachdem der wesentlichste Vorgang der Metamorphose der Echinodermen (Holothurien, Seesterne u. a.) auf eine Resorptionsthätigkeit seitens der Phagocyten zurückgeführt wurde, konnte man auch das Studium anderer Verwandlungserscheinungen in der Tierreihe angreifen. In dieser Beziehung sind die besten Ermittelungen über die Metamorphose verschiedener Insekten gewonnen worden.

Die gewöhnlichen Fliegen eignen sich sehr für derartige Untersuchungen. Die jedem so wohlbekannten Fliegenmaden verpuppen sich

mit großer Schnelligkeit, wobei der größte Teil der Larvenorgane zu Grunde geht und sich in eine rahmartige Masse verwandelt. Fast vor 40 Jahren hat der berühmte Freiburger Zoologe Weismann[15] die Metamorphose der Dipteren beschrieben und dabei eines merkwürdigen Phänomens, das er als Histolyse bezeichnet hat, Erwähnung gethan. Mehrere inneren Organe, namentlich die quergestreiften Muskeln, zerfallen in eine Art Blastem, aus welchem sich dann neue Zellen bilden. Es entstehen Konglomerate dieses Blastems, sog. Körnchenkugeln, welche keinen Nucleus besitzen. Dieser bildet sich erst später und zwar, nach der Annahme von Weismann durch eine Art Generatio aequivoca, worauf nun neue Gewebe sich entwickeln.

Es ist wohl der letzte Versuch gewesen, Zellen nicht aus vorhergehenden zelligen Elementen, sondern aus einer unorganisierten Substanz herzuleiten, in Widerspruch mit der berühmten These Virchows »Omne cellula e cellula«. Fast zwanzig Jahre blieben die von Weismann beschriebenen merkwürdigen Thatsachen unaufgeklärt, bis nun fast gleichzeitig A. Kowalewsky[16] und van Rees[17] dieselben im Sinne der Phagocytenlehre gedeutet hatten. Die Körnchenkugeln der Fliegenpuppen haben sich als kernhaltige Leukocyten erwiesen, welche sich mit einer Menge Gewebepartikeln vollgefressen haben. Die Histolyse besteht nach diesen Autoren durchaus nicht in einem Zerfallen unnütz gewordener Gewebe in ein unförmiges Blastem, sondern in einer Aufnahme bestimmter Gewebeteile durch aktiv wirkende, amöboïde farblose Blutkörperchen.

Ein solches Resultat hätte vorausgesagt werden können nach den bei der Metamorphose der Holothurien und Seesterne konstatierten Thatsachen. In beiden Fällen werden gewisse Organe durch Phagocytose vernichtet und intracellulär verdaut.

Im Laufe der letzten Decennien entstand nun eine ganze Litteratur über die Verwandlung der Insekten, in welcher man die Frage über das Verschwinden der Larvenorgane auf das lebhafteste diskutierte.

Einige Forscher äußerten sich in dieser Beziehung ganz im Geiste der Theorie der Phagocyten, indem sie annahmen, dass die inneren Organe, welche bei der Metamorphose zu Grunde gehen, von diesen Fresszellen resorbiert werden. Andere Beobachter, unter welchen ich Korotneff[18], Karawaieff[19], Noetzel[20], Terre[21] und Berlese[22] citiere, konnten den Phagocyten eine untergeordnete oder sogar gar keine Bedeutung vindizieren. Nun kompliziert sich die Sache dadurch, dass es in einigen Fällen, wie z. B. bei Fliegen, Leukocyten sind, welche verschiedene Larvenorgane, wie Muskeln, Speicheldrüsen u. a. auffressen, während bei anderen Insekten die Phagocytose durch besondere sessile Phagocyten bewerkstelligt wird. So werden die quergestreiften Muskelfasern in einigen Beispielen nicht durch eingewanderte Leukocyten, sondern durch sarkoplastische Muskelelemente selbst vernichtet. Es giebt sicherlich auch Fälle, wo beiderlei Phagocytenarten, d. h. sowohl Leukocyten, als auch Sarkoplasmazellen an der Vernichtung der quergestreiften Muskelsubstanz teilnehmen. Zoologen, welche bei der Metamorphose der Schmetterlinge, z. B. der Motten, nach ganz solchen Bildern suchten, wie diejenigen, welche van Rees und Kowalewsky bei der Fliege beobachteten, glauben in Widerspruch zur gesamten Lehre der Beteiligung der Phagocyten bei der Insektenmetamorphose auftreten zu müssen. Und dies mit Unrecht, weil sich die Sache dadurch aufklärt, das bei Schmetterlingen es Muskelphagocyten sind, welche die Hauptrolle spielen.

Als KOWALEWSKY seine Fliegenuntersuchungen in Odessa im Jahre 1883 begann, konnte er zunächst ebenfalls keiner Phagocytose gewahr werden. Aber ein so geübter und scharfer Beobachter konnte nicht lange im Irrtum bleiben. Bald fielen ihm die in die Muskelsubstanz eingewanderten Leukocyten auf und verhalfen ihm binnen kurzem die ganze Frage im positiven Sinne zu erledigen. Ich selbst war Zeuge bei diesen Untersuchungen. Die Präparate von KOWALEWSKY waren so mustergültig und seine Resultate so sichergestellt, dass es nun ganz unnütz wäre auf die Einzelnheiten der Arbeiten unerfahrener Anfänger einzugehen, welche die von ihnen beobachteten Bilder nicht richtig auffassten. Deshalb wollte KOWALEWSKY nie mehr, trotz mehrfacher Widersprüche, den Gegenstand von neuem bearbeiten.

Ganz in den letzten Jahren sind einige monographische Arbeiten über die Metamorphose der Insekten erschienen, die wir hier kurz erwähnen wollen. So hat ANGLAS[23] die Verwandlung der Wespen und Bienen einer Bearbeitung unterworfen, welche ihn zu dem Resultate führte, dass es, neben Phagocytose, noch eine eigentümliche extracelluläre Auflösung der Larvenorgane gebe, welche er mit dem Namen »Lyocytose« bezeichnete. Dieses Phänomen soll darin bestehen, dass viele zelligen Elemente durch die von Nachbarzellen sezernierten Verdauungsenzyme zu Grunde gerichtet werden. In der ganzen Arbeit von ANGLAS finden wir aber gar keinen Beweis für die Richtigkeit seiner Anschauung. Als dieser Forscher uns von derselben überzeugen wollte, zeigte er uns Präparate, wo auf Schnitten einzelne Fettkörperzellen kernlos erschienen. Es ist jedermann bekannt, dass große Zellen, wie die soeben erwähnten, auf Schnitten ohne Kern erscheinen können, wenn eben der Schnitt zu dünn ist, um die ganze Zelle zum Vorschein zu bringen. ANGLAS schloss aber aus solchen Bildern, dass die Zelle ihres Kernes durch »Lyocytose« verlustig wurde, wobei er indessen nicht imstande war, irgend welche Zwischenstadien der Kernverdauung zu demonstrieren.

Etwas später hat ein anderer französischer Forscher, VANEY[24] in Lyon, eine Arbeit über die Metamorphose der Dipteren veröffentlicht, in welcher er zu beweisen versucht, dass das Verschwinden der Larvenorgane bei diesen Insekten zum Teil durch Phagocytose, zum Teil aber durch eine direkte Auflösung stattfinden kann. Die letztere Art beschreibt er namentlich bei mückenartigen Zweiflüglern, bei welchen die Metamorphose lange nicht so vertieft ist, wie bei den eigentlichen Fliegen. Uebrigens giebt auch VANEY durchaus keinen Beweis für die Existenz der direkten Organauflösung, die er nur aus dem Nichtauffinden der Phagocytose schließt.

Ich brauche mich nicht länger bei der Kritik dieser Arbeiten aufzuhalten, da dieselbe sehr ausführlich und gewissenhaft durch C. PÉREZ[25] gemacht wurde. Dieser Forscher hat die Metamorphose der Ameisen (Formica rufa) einer genaueren Untersuchung unterworfen und dabei eine Menge interessanter Thatsachen festgestellt, deren Richtigkeit er mir und meinem Laboratoriumschef MESNIL in überzeugendster Weise demonstrieren konnte.

Die Erscheinungen bei der Verwandlung der Ameisen (ich darf wohl sagen, der Hymenopteren überhaupt) sind lange nicht so durchgreifend wie diejenigen, welche bei der Fliegenmetamorphose stattfinden. Und trozdem ist die Phagocytose dabei in hervorragender Weise beteiligt.

Pérez kommt zu dem Schlusse, dass »die Phagocytose ein allgemeiner Vorgang der Zerstörung ganz spezialisierter innerer Organe, welche bei der Metamorphose verschwinden, zu sein scheint. Die Fälle, wo sie vermisst wird, sind diejenigen, wo wenig spezialisierte Organe sich von neuem anpassen, ohne zerstört zu werden, und welche deshalb in den definitiven Organismus übergehen. Im Grunde genommen, die Phagocytose kommt nicht zur Erscheinung in den Fällen, wo es keine Histolyse giebt« (p. 387). Was die Ameisen im besonderen betrifft, so konnte Pérez »sich überzeugen, dass die Fettkörperzellen verschwinden und in diesem Falle zur Beute der Phagocyten werden; oder sie bleiben bestehen und dann werden die in ihnen aufgespeicherten Reservestoffe im Innern der Fettzellen selbst durch eine intracelluläre Verdauung verbraucht. Aber auch in diesem Falle kann keine Rede von einer Histolyse ohne Phagocytose sein«.

Es ist nicht zu bezweifeln, dass einige äußere Anhänge, wie Schwanzfäden, Antennen u. dergl., bei der Metamorphose direkt abgestoßen werden können, ohne dass dabei die Phagocytose irgend eine Rolle zu spielen braucht. Es ist ferner auch richtig, dass Darmepithelien direkt in das Darmlumen abgestoßen werden. Aber solche Thatsachen können nicht im geringsten den Schluss beeinträchtigen, dass die bei der Metamorphose zu Grunde gehenden inneren Organe auf dem Wege der Phagocytose zum Verschwinden gebracht werden.

Die Allgemeingiltigkeit der Phagocytose bei der Verwandlung der Wirbellosen kann noch durch deren Beteiligung bei der Zerstörung der Larvenorgane der Ascidien (Kowalewsky), der Phoronis (Roule) und einiger Crustaceen (Caullery und Mesnil) unterstützt werden.

Was die Wirbeltiere anbetrifft, so ist das beste Beispiel einer sehr durchgreifenden Metamorphose durch die Batrachier (Kröten, Frösche u. dergl.) geliefert. Es ist deshalb nicht zu verwundern, dass seit dem Beginne meiner Phagocytenstudien ich ein ganz besonderes Augenmerk auf die Resorption des Kaulquappenschwanzes richtete. Ich muss gestehen, dass a priori ich erwartete, dabei eine der Entzündung sehr ähnliche Erscheinung zu treffen. Ich glaubte, dass ein rasches Verschwinden der Schwanzorgane nur durch Vermittlung zahlreicher Leukocyten zustande kommen könnte und dass folglich die Atrophie der Schwanzmuskeln durch eine starke Einwanderung dieser weißen Blutkörperchen eingeleitet werden müsste. Meine auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen konnten indessen diese Vermutung durchaus nicht bestätigen. Ich war weder imstande eine Randstellung, noch eine Diapedese der Leukocyten im Schwanze der Kaulquappen zu beobachten. Trotzdem konnte ich mit Leichtigkeit mich von der Thatsache überzeugen, dass die vergehenden Larvenmuskeln durch eine unzweifelhafte Phagocytose zu Grunde gerichtet werden. In meiner ersten diesbezüglichen Veröffentlichung[26] beschränkte ich mich nur auf die Mitteilung dieser Ermittlung. Erst später konnte ich den Nachweis bringen[27], dass bei der Zerstörung der quergestreiften Kaulquappenmuskeln eigentümliche Muskelphagocyten ins Werk treten. In mikroskopisch noch durchaus normalen Muskelfasern findet man eine Vergrößerung der Zahl der Muskelkerne nebst dem dieselben umgebenden sog. Sarkoplasma. Auf einmal fangen nun diese Gebilde an, das quergestreifte Myoplasma aufzufressen, was ein Zerstückeln des ganzen Muskels in eine Anzahl kernhaltiger Sarkoplasten zur Folge hat. Schließlich werden die aufgefressenen Muskelbruchstücke intracellulär verdaut, worauf

die freibeweglichen Muskelphagocyten in den Lymphsack des Peritoneums übergehen.

Obwohl diese Erscheinungen ohne Mühe und mit der größten Präcision ermittelt werden können, so entstand nun eine ganze Polemik gegen meine Schlussfolgerungen. Zuerst äußerte LOOS[28] die Meinung, dass die Phagocytose bei der Froschmetamorphose nur eine ganz unbedeutende Rolle spiele, indem über 90% der Muskelfasern durch direkte Auflösung in den Körpersäften zu Grunde gerichtet werden. Später kam BATAILLON[29] mit einer Reihe Publikationen zu dem Resultate, dass Phagocyten, welche als echte Leukocyten aufzufassen wären, nur ganz sekundär an der Muskelvernichtung teilnehmen, während die Muskelfasern ganz primär, unabhängig von Phagocyten zur Degeneration gebracht werden.

Um dieser Polemik ein Ende zu bringen, brachte ich in die Pariser biologische Gesellschaft (Société de Biologie) eine Sammlung meiner diesbezüglichen Präparate und bat die Mitglieder, welche sich ein endgiltiges Urteil machen wollten, dieselben mit den in derselben Sitzung demonstrierten Präparaten von BATAILLON zu vergleichen. Es war nicht schwer von der Richtigkeit der von mir angegebenen Thatsachen zu überzeugen. Seitdem hielt ich für überflüssig neuere Publikationen über den Gegenstand zu machen.

Meine eigenen Untersuchungen über die Metamorphose der Stachelhäuter und der Amphibien, sowie das Beschauen mikroskopischer Präparate von KOWALEWSKY und PÉREZ, die Insektenmetamorphose betreffend, ließen bei mir keinen Zweifel darüber, dass die Phagocytose eine ganz allgemeine Bedeutung bei der Resorption von Larvenorganen bei der Verwandlung hat. Anderweitige Ermittelungen über die physiologischen Resorptionsvorgänge konnten diese Schlussfolgerungen nur noch stärker unterstützen, so dass an der Thatsache selbst zu zweifeln unmöglich geworden ist.

Nun wäre es höchst wichtig zu ermitteln, aus welchem Grunde die Larvenorgane binnen kurzer Zeit den Phagocyten zum Opfer fallen. Solange man annehmen konnte, dass die vergänglichen Gewebe zuerst erheblich geschädigt werden und erst dann von Phagocyten aufgefressen werden, musste man nach Ursachen dieser Abschwächung suchen. Es hat sich aber ergeben, dass, soweit ein Urteil nur möglich ist, ganz intakte Muskeln und Drüsen auf einmal von Phagocyten angegriffen werden, so dass bisweilen eine Hälfte des Muskels noch vollkommen ihre normale Beschaffenheit behält, während die andere Hälfte desselben Faserbündels bereits von Phagocyten angegriffen wird. Es ist deshalb der Gedanke nicht abzuweisen, dass Phagocyten in eine gewisse Aufregung gelangen können, wodurch sie anfangen verschiedene Gewebsteile der Larve anzugreifen. Es entsteht somit ein Kampf zwischen den Zellen, wobei nur diejenigen gegen die Phagocyten widerstehen, welche irgend ein Mittel dazu haben. Oft schon ist die Vermutung ausgesprochen worden, dass sämtliche Zellen sich durch irgend welche Ausscheidungen vor Phagocyten schützen müssen. Sobald diese Quelle versiegt, werden die verteidigungslosen Elemente unrettbar zur Beute der unersättlichen Phagocyten.

Dass der Organschwund bei der Metamorphose durch Phagocytose bewerkstelligt wird, steht fest genug. Dass es sich dabei um ein Beispiel von intracellulärer Verdauung handelt, ist ebensowenig zu bezweifeln. Wie aber dieser Vorgang zustande kommt, ist dagegen noch

ganz unermittelt. Es ist höchst wahrscheinlich, dass es sich dabei um Enzymbildung im Innern von Phagocyten handelt, ganz ebenso wie wir es bei der intracellulären Verdauung bei Myxomyceten, Amöben, und Aktinien gesehen haben. Bis jetzt hat man aber diese Vermutung noch nicht durch direkte Thatsachen unterstützt. Es wäre sehr interessant (und wahrscheinlich auch nicht schwer), an massenhaft angelegter Zucht von Fliegenpuppen die Existenz von phagocytären Enzymen zu demonstrieren.

Andere physiologische Erscheinungen, bei welchen atrophische Vorgänge regelmäßig vorkommen, weisen ebenfalls auf bedeutende Phagocytosis hin. So werden bei der Uterusinvolution nach dem Wochenbette eine Menge rückbildender Elemente durch reichlich eingewanderte Phagocyten aufgefressen und verdaut. Es geschieht dabei eine wahre Metamorphose der Gebärmutterwandung, mit Wachstum neuer Teile und Atrophie älterer Gewebe. So z. B. hat Helme[30] bei der Rückbildung der Muskelschicht eine Beteiligung der Phagocyten bei der Resorption zelliger Elemente beobachtet. Indessen, soviel ich weiß, ist dieses Kapitel noch ungenügend bearbeitet worden.

Man hat mehr Erfahrung über die Erscheinungen der senilen Atrophie. welche ebenfalls in die Kategorie physiologischer Vorgänge meistens eingerechnet wird. Bei höheren Tieren, wie beim Menschen, wird der ganze Organismus bis zu einem gewissen Grade rückgebildet und dessen gesamte Höhe wie das Gewicht einzelner Organe werden im hohen Alter erheblich vermindert.

Bei der histologischen Untersuchung seniler Organe ist es schon seit lange aufgefallen, dass deren spezifische Elemente durch Bindegewebe stark ersetzt werden. So werden bei der Involution der Eierstöcke Eizellen allmählich rückgebildet, während auf ihrer Stelle eine Menge Follikelzellen erscheinen, welche sich schließlich in Bindegewebe umwandeln. Die feineren Vorgänge dieser Atrophie sind in den letzten Jahren mehrmals untersucht und auf ein Auffressen seitens der Phagocyten zurückgeführt worden. So hat Matschinsky[31] in einer in meinem Laboratorium ausgeführten Arbeit die Erscheinungen genauer verfolgt, unter welchen die Eizellen verschiedener Säugetiere von umgebenden Elementen der Granulosa ganz oder teilweise verzehrt werden.

Bei den bei seniler Atrophie so hervorragenden Rückbildungserscheinungen der Nervencentra werden Nervenzellen von anliegenden fremdartigen Elementen aufgefressen. Die in hohem Alter vergrößerte Neuroglie liefert sicherlich phagocytäre Zellen, welche an der Atrophie der edlen Elemente des zentralen Nervensystems beteiligt sind. Während nun einige Autoren meinen, dass diese Phagocytose ausschließlich durch Neurogliazellen vollzogen wird, glauben andere vielmehr, dass dabei nur die aus dem Blute eingewanderten einkernigen Phagocyten eine Rolle spielen. Diese Frage ist zu schwierig, um ganz endgiltig entschieden zu werden. Es scheint mir wahrscheinlich, dass bei der Phagocytose der Nervenzellen sowohl Neurogliaelemente, als Leukocyten mitwirken.

Von einigen Autoren ist die Beteiligung der Phagocytose bei der senilen Rückbildung der Nervenelemente in Zweifel gezogen worden. So hat Marinesco[32] eine Reihe Beobachtungen mitgeteilt, nach welchen die senilen Nervencentra beim Menschen gar keine Neurophagie aufweisen sollen. Zum Beweis schickte mir Herr Marinesco eine Anzahl Präparate von senilen Rückenmarken, auf welchen allerdings von einer

Phagocytose so gut wie gar nichts zu sehen war. Indessen muss es nicht außer acht gelassen werden, dass es gerade das Gehirn ist, an welchem die senilen Rückbildungserscheinungen am meisten hervortreten. Und nun der erste Fall, den ich untersuchen konnte, zeigte mir schon, ganz entgegen der Meinung von Marinesco, ganz hervorragende Phagocytosebilder. Es handelte sich um das Gehirn einer über 90 Jahre alten Frau, welches ich mit Herrn Weinberg zu untersuchen bekam. Auf vom letzteren sorgfältig präparierten Schnitten aus mehreren Regionen der großen Hemisphären konnte man eine sehr große Menge vom Auffressen betroffener Nervenzellen wahrnehmen. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass es alte Menschen geben kann, bei denen das Gehirn sich gut erhalten hat, wie denn überhaupt die senilen Erscheinungen eine sehr starke individuelle Variabilität aufweisen. Man weiß, dass es neben Greisen, welche in intellektueller Beziehung sehr stark heruntergekommen sind, auch andere giebt, welche bis 100 Jahre und darüber noch eine hohe geistige Entwicklung offenbaren. Uebrigens, in einer ganzen Reihe seniler menschlicher Gehirne habe ich noch in keinem Falle eine starke Neuronophagie vermisst.

Bei alten Hunden ist die Phagocytose der Nervenzellen im Gehirn sehr stark ausgeprägt, wie ich es mit meinem Schüler, Herrn Matschinsky, konstatieren konnte. In dieser Beziehung konnten wir die Angaben von Pugnat[33] durchaus bestätigen, welche sich, wie es scheint, ebenfalls auf alte Hunde beziehen. Nach diesem Autor bieten die senil gewordenen Nervenelemente nur eine abgeschwächte Resistenz dar, weshalb sie leicht von Phagocyten definitiv zerstört werden.

In besonders hervorragender Weise konnte ich die Phagocytose der Nervenzellen in Großgehirnhemisphären von einem über 81 Jahre alten Papagei beobachten, welchen ich gemeinschaftlich mit Mesnil untersuchen konnte. Auf mehreren Stellen waren fast sämtliche Nervenelemente von einkernigen Phagocyten aufgefressen und durch Haufen solcher Fresszellen ersetzt. Es ist auffallend, dass, während es in diesem Abschnitte des Zentralnervensystems zu einer so starken Phagocytose kam, im Kleinhirn und im Rückenmark sämtliche Nervenzellen entweder sich vollkommen normal verhielten, oder jedenfalls von Phagocyten gänzlich unberührt blieben[34].

In anderen Organen des senilen Organismus findet man ähnliche Rückbildungserscheinungen, welche indessen viel schwächer ausgesprochen sind. Bei alten Hunden konnte Porcher[35] in den Nieren multiple ausgesäte Herde beobachten, welche aus ein- und mehrkernigen Phagocyten bestanden. Sie bildeten einen Zentralpunkt, aus welchem Nierensklerose sich entwickelte. Herr Porcher übergab mir seine ganze Sammlung Nierenpräparate, auf welchen ich mich von der Richtigkeit seiner Angaben leicht überzeugen konnte.

Die bei der senilen Atrophie so allgemeinen Erscheinungen der Phagocytose, welche zur Bindegewebsentartung führt, lassen auf einen Lebenskampf zwischen den edlen Elementen und den niedriger stehenden Phagocyten schließen. Man kann denken, dass, sobald die ersteren durch irgend welche Schädlichkeit abgeschwächt werden, es ihnen sofort unmöglich wird gegenüber den Angriffen der überall vorhandenen Phagocyten standzuhalten. Es ist auch in der That sehr wahrscheinlich, dass die senile Phagocytose oft ihren Grund in der funktionellen Abschwächung edler Elemente hat. Es ist möglich, dass die letzteren aufhören ihre Schutzsubstanzen auszuscheiden, worauf sie dann von

Phagocyten überfallen werden. Aber es ist auch an eine andere Möglichkeit zu denken. Durch irgend welche Reize stimuliert, können die Phagocyten verstärkt werden und in diesem Zustande noch lebensfähige edle Zellenelemente angreifen. Für diese Eventualität, deren wir schon bei der Besprechung der Metamorphoseerscheinung Erwähnung thaten, spricht besonders das Weißwerden der Haare, welches eins der auffallendsten und der frühesten Senilitätsphänomene darstellt.

Es konnte von uns[36] festgestellt werden, dass Kopf- ebenso wie Barthaare dadurch weiß werden, dass ihr Pigment von besonderen Phagocyten aufgenommen und weggeschleppt wird. Die Markschicht der Haare beim Menschen, und bei Säugetieren überhaupt, enthält eine ganze Reihe von Zellen, welche lange Zeit ruhig und bewegungslos bleiben. Und nun auf einmal, bei beginnendem Altern, verfallen diese Markzellen, welche ich als Pigmentophagen bezeichnet habe, und die man noch besser als Chromophagen benennen kann, in eine Art Aufregung. Sie werden beweglich, indem sie Ausläufer aussenden, und wandern in die Rindenschicht der Haare ein, wo sie des ganzen Pigmentes habhaft werden. Bei den im Begriff des Weißwerdens befindlichen Haaren findet man nun ganze Züge solcher Phagocyten, welche sich in die Haut begeben und dorthin das von ihnen aufgenommene Pigment transportieren.

Der Mechanismus des Weißwerdens der Haare ist ganz derselbe beim Menschen und beim alten Hunde, was auf seine allgemeine Bedeutung hinweist. Zwei Punkte in dieser Erscheinung verdienen unsere ganz besondere Aufmerksamkeit. Es ist zunächst die Thatsache, dass es dabei unmöglich ist an eine Abschwächung des Haarpigmentes zu denken, hervorzuheben. Die Pigmentkörnchen müssen als ganz passive Reservestoffe aufgefasst werden und die dieselben beherbergenden Hornzellen der Rindenschicht der Haare sind wohl auch kaum als aktiv lebende Elemente anzusehen. Es ist deshalb viel wahrscheinlicher, dass es sich beim Weißwerden der Haare nicht um eine Abschwächung der Pigmentzellen handelt, sondern um eine starke Aufregung der Chromophagen, welche eine Art Pigmenthunger erleiden und infolgedessen das gesamte ihnen zugängliche Pigment auffressen.

Es liegt auf der Hand, dass dieser Hunger nach Pigment irgend eine materielle Ursache haben muss, so etwa wie das eigentümliche Verlangen chlorotischer Mädchen nach Kohle, Kreide und anderen unnahrhaften Substanzen. Vielleicht kommt es dabei zu einer Art Vergiftungserscheinung, indem die Chromophagen durch irgend welche im Organismus bereitete Toxine stark aufgeregt werden.

Die Atrophie des Haarpigmentes ist noch von einem anderen Gesichtspunkte sehr interessant. Die nähere Untersuchung hat nämlich ergeben, dass Chromophagen aus der Malpighischen Schicht stammen und folglich ein Beispiel echt ektodermaler Phagocyten darstellen. Dieser Fall ist wohl kein Unicum. Da es höchst wahrscheinlich ist, dass Neurogliazellen phagocytäre Funktion ausüben und dass sie ektodermalen Ursprungs sind, so hätten wir hier ein zweites Beispiel von Ektodermphagocyten. Bei niederen Tieren sind ähnliche Thatsachen schon lange bekannt und vor vielen Jahren konnte ich[3] bereits ektodermale Phagocytose bei Hydropolypen und Aktinien konstatieren.

Die hohe Bedeutung der phagocytären Thätigkeit bei den Vorgängen der physiologischen Atrophie berechtigen eine solche auch bei manchen Erscheinungen des pathologischen Gewebeschwundes anzunehmen. Wenn

durch Inanition oder durch andere Ursachen verschiedene Zellenelemente in ihrem Umfange verringert werden, so braucht man hier natürlich gar nicht an eine Phagocytose zu denken. Wenn es sich dagegen um eine totale Zerstörung der Zellen und ihr Ersatz durch Bindegewebe handelt, so lässt sich in solchen Fällen gewiss eine Beteiligung der Phagocyten vermuten.

Bei verschiedenen Krankheiten des Nervensystems hat man sehr häufig die Atrophie der Nervenzellen durch Phagocytose beobachtet und zwar in ganz ähnlicher Weise wie diejenige ist, deren wir bei der senilen Degeneration gedacht haben. Bei der progressiven Paralyse[37], bei Epilepsie[38], bei verschiedenen, durch Vergiftung hervorgerufenen Atrophieen der Nervenzellen[39] hat man übereinstimmend und zwar sehr häufig Erscheinungen der Neuronophagie beobachtet, die darin bestehen, dass Nervenzellen von Phagocyten umgeben und zum progressiven Schwund gebracht werden. Mehrere Autoren, wie Krauss[40], Marinesco[41], Nissl[42], Anglade & Rispal[43] sind der Meinung, dass ausschließlich Neurogliazellen als Neuronophagen auftreten. Andere Forscher, unter denen wir Valenza[44], Pugnat[45], Orr & Cowen[46] citieren können, nehmen an, dass diese Rolle von Leukocyten allein ausgeführt wird. Wie bei der senilen Atrophie, so ist es auch bei diesen pathologischen Vorgängen sehr schwer die Stellung der Neuronophagen jedesmal mit Sicherheit zu bestimmen. Es ist wohl richtiger anzunehmen, dass beiderlei Elemente, d. h. Neurogliazellen sowohl wie weiße Blutkörperchen als solche Phagocyten auftreten können.

Bei der Atrophie der Nervenfasern ist die Aufnahme zerfallender Bestandteile durch besondere Zellen bereits vor vielen Jahren von Ranvier[47] beschrieben und seitdem durch viele andere Forscher bestätigt worden. Diese Vorgänge müssen ungezwungen als ein Beispiel von Phagocytose angesehen werden.

Die Erscheinungen der pathologischen Muskelatrophie lassen sich ebenfalls auf die Phagocytose zurückführen und nur von diesem Standpunkte können sie leicht verstanden werden. Bei Entartungen der quergestreiften Muskelfasern, welche im Laufe verschiedenster akuter und chronischer Krankheiten, wie Trichinose oder progressive Muskelatrophie, beobachtet wurden, hat man seit lange die Vermehrung der Muskelkerne als eins der hervorragendsten und frühesten Symptome beschrieben. Dabei wird auch das umgebende Protoplasma bedeutend vergrößert. Hand in Hand mit diesen Erscheinungen findet der Schwund der eigentlichen kontraktilen Substanz statt. Nun sind diese Vorgänge ganz mit denjenigen in Parallele zu setzen, welche bei der Metamorphose des Kaulquappenschwanzes oder in anderen Beispielen der physiologischen Muskelatrophie konstatiert wurden. Sie müssen deshalb alle beisammen in die Kategorie der Muskelphagocytose eingeschlossen werden, welche nicht durch hinzukommende Leukocyten, sondern durch das Sarkoplasma der Muskelfasern bewerkstelligt wird. Zur Zeit als ich diese Art der Phagocytose bei den Larvenmuskeln des Kaulquappenschwanzes untersuchte, bat ich meinen damaligen Schüler Soudakewitsch[48] die Muskelentartung bei experimenteller Trichinose vergleichend zu bearbeiten. Das Resultat dieser Arbeit hat eine wesentliche Uebereinstimmung beiderlei Erscheinungen ergeben.

Die pathologischen Atrophieen anderer Organe, z. B. der Leber und Nieren, sind bis jetzt noch nicht hinreichend untersucht worden, aber aus dem bis jetzt angesammelten Materiale kann man bereits ersehen,

dass auch hier die Vorgänge im großen und ganzen ähnlich verlaufen. Die bei Leber- und Nierencirrhose stattfindende Kleinzelleninfiltration muss wohl als eine Ansammlung junger einkerniger Phagocyten angesehen werden, welche durch abgeschwächte oder andersartig veränderte Drüsenzellen chemotaktisch angelockt werden. Diese Fresszellen bemächtigen sich nun der edleren spezifischen Elemente und verwandeln sich schließlich in Bindegewebe. Es muss hier nämlich mit besonderem Nachdruck hervorgehoben werden, dass bei sämtlichen atrophischen Erscheinungen es sich stets um eine mononukleäre Phagocytose handelt. Seien es Leukocyten oder Neuroglia, oder auch Sarkoplasma und Zellen der Eierstockfollikel, stets sind es einkernige Elemente, welche andere Gewebszellen auffressen und zum Verschwinden bringen.

Diese fundamentale Thatsache lässt sich am besten auf experimentellem Wege nachweisen. Wenn man künstliche Hämorrhagieen erzeugt, oder fremdartiges Blut oder Organbrei einem Tiere irgend wohin einführt, so wird man stets als Folge davon eine sehr ausgesprochene Einwanderung von mononukleären Phagocyten beobachten. Zum allergrößten Teil stammen diese aus dem Blute, resp. aus der Lymphe; es ist aber nicht ausgeschlossen, dass wenigstens eine gewisse Anzahl solcher Fresszellen auch anderen Ursprungs ist und etwa aus Endothelien, Pulpazellen der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes herstammen.

Es ist bereits vor längerer Zeit von Langhans[49] festgestellt worden, dass Blutextravasate durch amöboïde Zellen resorbiert werden, welche sich um das ausgetretene Blut ansammeln. Später ist diese Angabe von allen Seiten bestätigt und das Resorptionsphänomen viel ausführlicher erforscht worden.

Wenn man einem Tiere etwas von seinem eigenen Blute in die Bauchhöhle einspritzt, so wird dasselbe einfach durch das Lymphgefäßsystem resorbiert, wobei Blutkörperchen direkt in den Kreislauf übergehen. Dasselbe kommt zustande, wenn man einem Tiere etwas Blut eines anderen Individuums derselben Species einführt. Phagocytose wird unter solchen Verhältnissen nur in geringem Grade wahrgenommen. Wenn man dagegen andere Zellenarten in die Bauchhöhle derselben Tierspecies einspritzt, so werden die eingeführten Elemente bald von den Phagocyten der Bauchhöhle aufgefangen und intracellulär verdaut. Am besten kann dieser Versuch mit Spermien gemacht werden, weil sie so leicht von anderen Zellen unterschieden werden können. Es genügt nun etwas Sperma in die Bauchhöhle eines Tieres derselben Species einzuspritzen, um bald darauf eine wahre Jagd der Phagocyten gegenüber den Spermien zu beobachten.

Beim Einspritzen fremdartigen Blutes oder fremdartiger Zellen überhaupt wird die Phagocytose binnen kurzem begonnen. Die Menge der Leukocyten in der Bauchhöhle erleidet zunächst eine starke Abnahme, die aber bald durch einen außerordentlichen Zuwachs dieser Zellen gefolgt wird. Unter den neu hinzukommenden Leukocyten kann man die verschiedenen Repräsentanten weißer Blutkörperchen unterscheiden; an der Phagocytose beteiligen sich aber in ganz hervorragender Weise die einkernigen Phagocyten, welche man als Makrophagen bezeichnet.

Die Resorption eigener oder fremdartiger Zellelemente wird nur in sehr untergeordnetem Maße durch sogenannte polynukleäre Leukocyten (Mikrophagen) bewerkstelligt, da sie vorzugsweise das Werk von Makrophagen ist. Die letzteren sind imstande, eine sehr große Menge von Zellen aufzufressen und sie bis zum Verschwinden zu verdauen.

Der intime Mechanismus dieser intracellulären Verdauung ist in den letzten Jahren eifrig untersucht worden; indessen sind noch viele denselben betreffende Fragen noch ungenügend bekannt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass aufgefressene Zellen durch ein ungeformtes Ferment angegriffen werden, welches wir als Cytase bezeichnet haben. Um dieselbe genauer zu untersuchen, ist es ratsam, Extrakte aus solchen Organen zu bereiten, welche größtenteils aus Makrophagen bestehen. Bei Säugetieren sind es namentlich die Lymphdrüsen, das Epiploon und die Milz. Wenn man diese Organe fein zerreibt und mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt, bekommt man feinkörnige Emulsionen, welche rote Blutkörperchen verschiedener Wirbeltiere zur Auflösung bringen. Das Hämoglobin geht dabei in Lösung über, so dass nur Stromata und Kerne übrigbleiben.

Diese hämolytische Funktion der Markophagenextrakte beruht auf einer besonderen Substanz, welche durch Erwärmen zerstört wird. Bringt man nämlich die Emulsion der Lymphganglien von Meerschweinchen auf 56° während einiger Zeit (3/4—1 Stunde), so verliert sie die Fähigkeit rote Blutkörperchen aufzulösen. Da diese Eigenschaft sich im Blutserum wiederholt, welches ebenfalls durch Erwärmung auf 56° sein hämolytisches Vermögen einbüßt, so war es angezeigt, die Substanz der Makrophagenextrakte mit derjenigen des Blutes zu identifizieren. Auch habe ich die Meinung ausgesprochen, dass es sich in beiden Fällen um ein ungeformtes Ferment, Cytase, handelt. Da dieses Enzym aus Makrophagen stammt, habe ich dasselbe mit dem Namen Makrocytase bezeichnet.

Nun ist gleichzeitig von mehreren Seiten behauptet worden, dass die hämolytische Wirkung der Extrakte von Makrophagenorganen, namentlich von Lymphdrüsen, gar nicht durch thermolabile Cytasen, sondern durch ganz andere, nicht enzymartige Substanzen vollzogen wird. So haben Korschun & Morgenroth[50] behauptet, dass die hämolytische Substanz der Lymphdrüsen nicht nur die Erwärmung auf 56° erträgt, sondern sogar durch Siedehitze in ihrer Wirkung durchaus nicht beeinträchtigt wird. Außerdem fanden dieselben Autoren, dass diese Substanz in Alkohol löslich ist und sich durchaus verschieden von echten Cytasen (Alexinen oder Komplementen) verhält. Ganz unabhängig davon haben Sawtschenko & Berdnikoff[51] die Ansicht ausgesprochen, dass die hämolytische Substanz der Lymphdrüsenextrakte nichts mit wirklichen Cytasen zu thun hat. Donath & Landsteiner[52] und Domeny[53] sind derselben Meinung.

Alle genannten Autoren haben sich scharf gegen meine, durch meinen Schüler Tarassewitsch[54] unterstützte Auffassung ausgesprochen, nach welcher die Makrophagen der Lymphdrüsen und anderer phagocytären Organe ein thermolabiles Enzym besitzen, die Makrocytase, welche ins Blutserum übergeht und dem letzteren seine hämolytische Kraft verleiht.

Da meine Ansicht, sowohl wie diejenige meiner Gegner, durch positive Thatsachen gestützt wurden, so war es klar, dass die Kontroverse auf irgend einem Missverständnisse beruhen musste. Dies zu erklären hat sich mein Schüler Levaditi[55] zum Ziele gestellt. Er wiederholte zuerst die Versuche nach meiner Methode, um später diejenige meiner Widersacher zu prüfen. Es hat sich dabei herausgestellt, dass, wenn man Lymphdrüsen von Meerschweinchen frisch behandelt und die Extrakte sofort auf ihre hämolytische Wirkung prüft, der Prozess gerade

so verläuft, wie ich es beschrieben habe[56]: fremde Blutkörperchen (ich benutzte diejenigen der Gans) werden binnen kurzem gelöst, wenn die Flüssigkeit vorher nicht erhitzt worden war. In dem Falle dagegen, wenn die letztere einer Temperatur von 56° unterworfen wurde, blieb die Auflösung vollständig aus.

In den Versuchen, wo Levaditi die Lymphdrüsenextrakte längere Zeit bereitete, indem er zerriebene Organe stundenlang in physiologischer Kochsalzlösung mazerieren ließ, wurde die Hämolyse durch besondere thermostabile Substanzen bewerkstelligt, welche sich genau so verhielten, wie die von Korschun & Morgenroth, und anderen oben erwähnten Autoren beschriebenen. Levaditi glaubt, dass diese Substanzen in ihrer chemischen Natur verschieden und zum Teil Amidosäuren, zum Teil aber Fette, resp. Fettsäuren und Seifen sind.

Es hat sich somit herausgestellt, dass Makrophagen, d. h. die wirksamen Bestandteile von Lymphdrüsen und anderen phagocytären Organen, ein thermolabiles Enzym enthalten, welches eine Autolyse dieser Zellen bewirkt, wobei unter den neugebildeten Substanzen auch eine Reihe hämolytischer thermostabiler Stoffe entstehen.

Dass Lymphdrüsenextrakte wirklich eine Makrocytase erhalten, dies wurde von Levaditi noch dadurch bewiesen, dass die ersteren fähig sind, die durch Erwärmung ihrer Wirksamkeit beraubten Blutsera vollständig zu reaktivieren.

Durch die kurz berichteten Versuche ist somit die Kontroverse in den Angaben verschiedener Forscher erledigt worden. Nichtsdestoweniger kann es nicht geleugnet werden, dass in dieser ganzen komplizierten und schwierigen Frage noch manche Punkte einer weiteren Untersuchung bedürfen. Jedenfalls muss es als sicher angenommen werden, dass die Makrophagen der Lymphdrüsen und anderer phagocytären Organe verschiedene zellige Ellemente, darunter rote und weiße Blutkörperchen, gierig auffressen und einer völligen Verdauung unterwerfen, wobei thermolabile lösliche Enzyme eine hervorragende Rolle erfüllen.

Nun sind die Makrophagen befähigt, die Resorption zelliger Elemente nicht nur in lymphoïden Organen, sondern auch in Exsudaten zu bewerkstelligen. Es wäre deshalb sehr interessant, die letzteren in Bezug auf ihre hämolytischen Eigenschaften zu untersuchen. Bekanntlich enthalten frisch erzeugte Exsudate viel mehr Mikrophagen (sog. polynukleäre Leukocyten) als Makrophagen; ältere, mehrere Tage alte Exsudate sind im Gegenteil viel reicher an einkernigen Leukocyten. Bei der Untersuchung solcher, vorzugsweise makrophagenhaltiger Exsudate, konnte Tarassewitsch in einigen Fällen eine ausgesprochene hämolytische Fähigkeit konstatieren. Leider waren diese Resultate wenig konstant, was wohl darauf beruht, dass in den Fällen, wo Makrophagen reichlich vorkommen, dieselben größenteils mit Mikrophagen beladen und deshalb wenig befähigt sind, ihre Cytase an die Flüssigkeit abzugeben. Jedenfalls muss in dieser Richtung noch weiter geforscht werden.

Bei Tieren, denen man mehrmals fremdartiges Blut einspritzte, blieb die hämolytische Fähigkeit von Extrakten der Makrophagenorgane (Milz, Epiploon, Lymphdrüsen) unverändert. Es war unmöglich, dabei irgend welche Anreicherung der hämolytischen Substanz zu konstatieren. Auffallende Veränderungen konnte man dagegen in der Blutflüssigkeit, resp. im Blutserum solcher Tiere wahrnehmen.

In den Fällen, wo das Blutserum normaler Tiere keine hämolytische Eigenschaften aufweist, wird eine solche erworben, nachdem man ein

oder mehrere Male fremdartiges Blut solchen Tieren einspritzt. Wenn dagegen normale Tiere bereits imstande sind, fremdartige rote Blutkörperchen aufzulösen, so wird diese hämolytische Fähigkeit viel stärker ausgesprochen, wenn man solche Tiere mit fremdartigem Blute behandelt. Diese fundamentalen Thatsachen sind zuerst in genauer Weise von J. BORDET[57] in meinem Laboratorium untersucht worden. Dieser Forscher konnte feststellen, dass es sich bei dieser Hämolyse um ein Zusammenwirken von zwei Substanzen handelt, welche beide im Blutserum aufgelöst sind. Eine davon — das H. BUCHNERsche Alexin — findet sich in gleicher Menge im Blutserum normaler und mit fremdartigem Blute behandelter Tiere vor. Es ist eine in chemischer Beziehung unbestimmte Substanz, welche schon bei 55°—56° in ihrer Wirkung vollständig zerstört wird. Ihre Labilität ist so bedeutend, dass schon ein Verweilen außerhalb des Organismus binnen wenigen Tagen genügt, damit das Blutserum seine hämolytische Wirksamkeit verliert.

Außer dem Alexin giebt es im Blutserum der mit fremdartigem Blute vorbehandelten Tiere eine andere Substanz, welche von BORDET unter dem Namen der sensibilisierenden Substanz (substance sensibilisatrice) bezeichnet wurde. Dieselbe ist viel widerstandsfähiger als das Alexin gegenüber der Erhitzung sowohl, wie gegen viele andere schädlichen Einflüsse. Sie bleibt deshalb unverändert in solchen erhitzten oder längere Zeit außerhalb des Organismus bleibenden Sera, welche kein Alexin mehr enthalten.

Die sensibilisierende Substanz ist von EHRLICH & MORGENROTH[58] ausführlich untersucht worden, wobei sie feststellen konnten, dass dieselbe sich auf rote Blutkörperchen fixiert, ohne sie indessen zur Auflösung zu bringen. Die eigentliche Hämolyse wird dagegen durch das thermolabile Alexin bewerkstelligt, welches von EHRLICH unter dem Namen Komplement bezeichnet wird. Das letztere hat keine direkte Verwandtschaft zu roten Blutkörperchen und kann mit denselben sich nur durch Vermittelung der sensibilisierenden Substanz verbinden, welche deshalb von EHRLICH als Amboceptor bezeichnet wird. Nach EHRLICH & MORGENROTH besitzt auch das hämolytische Serum normaler Tiere ebenfalls die beiden wirksamen Substanzen, denn keine von ihnen allein ist imstande, rote Blutkörperchen aufzulösen.

BORDET fasst den hämolytischen Vorgang in anderer Weise auf. Nach ihm wirkt die sensibilisierende Substanz nicht als ein chemisches Mittelglied zwischen dem Alexin und den Blutkörperchen, sondern als eine Art Beize, welche dann die Blutkörperchen für die Aufnahme des Alexins empfindlicher macht.

Um in diesen bedeutungsvollen Ergebnissen das sicher Festgestellte und das Hypothetische voneinanderzuhalten, haben wir vorgeschlagen, das Alexin oder Komplement unter dem Namen Cytase (d. h. zellenlösendes Enzym), die sensibilisierende Substanz oder Amboceptor dagegen unter dem Namen Fixator zu bezeichnen. Denn es ist ebensowenig zu leugnen, dass die Cytase sich wie ein proteolytisches Enzym, wie dass der Fixator sich auf die Blutkörperchen fixiert. Der intime Mechanismus der Wirkung dieser beiden Körper ist dagegen noch nicht einstimmig festgestellt und da die ganze Frage höchst kompliziert und schwierig ist, so gehören dazu noch mannigfaltige neue Untersuchungen.

Da der Hauptgegenstand unserer Darstellung die Phagocytose ist, so ist es ganz natürlich, dass wir hier auf die hämolytischen Vorgänge der Blutsera nur so weit eingehen können, als es eben notwendig ist

für die Erklärung der Wirksamkeit der Phagocyten bei der Resorption zelliger Elemente. Unsere Hauptfrage ist demnach die, ob die beiden im Blutserum befindlichen hämolytischen Substanzen in irgend einer Beziehung zu Phagocyten stehen.

Da die makrophagenhaltigen Organe einen hämolytischen Körper enthalten und da ein solcher auch in den an Makrophagen reichen Exsudaten vorhanden ist, so ist es a priori wahrscheinlich, dass derselbe mit dem Alexin oder Komplement der Blutsera identisch oder wenigstens in dieselbe Kategorie gehört. So haben wir [59] auch in unserer zusammenfassenden Darstellung die Sache aufgefasst. Wir glauben, dass die in Makrophagen der Lymphdrüsen, des Epiploon und der Milz befindliche Makrocytase sich auch in den mononukleären Leukocyten des Blutes, der Lymphe uud der Exsudate vorfindet und mit der hämolytischen Cytase des Blutserums identisch ist. Wir stützen unsere Ansicht auf folgende Thatsachen.

Wenn man einem mit Gänseblut vorbehandelten Meerschweinchen etwas Gänseblutkörperchen in die Bauchhöhle einspritzt, so werden dieselben bald in der Exsudatflüssigkeit aufgelöst, ohne dass es dabei zu einer namhaften Phagocytose kommt. Bei Untersuchung der Peritonealflüssigkeit findet man nur wenige Leukocyten und diese sind meistens in schlechtem Zustande; sie sind unbeweglich, zu Klumpen vereinigt und unfähig Fremdkörper aufzunehmen. Sie befinden sich im Zustande der Phagolyse, bei welcher normale Phagocytose unmöglich ist.

Wenn man die Phagolyse beseitigt, durch vorherige Angewöhnung der peritonealen Leukocyten an schädliche Einflüsse (was am besten durch Einspritzung von Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung geschehen kann), und wenn man erst nachher Gänseblut in die Bauchhöhle einführt, dann kommt es fast zu keiner Hämolyse in der Exsudatflüssigkeit. Die Gänseblutkörperchen werden dagegen mit außerordentlicher Geschwindigkeit von zahlreichen, durchaus normalen und thätigen Phagocyten (Makrophagen sowohl wie Mikrophagen) aufgefressen. Dabei kommt auch die eigentliche Hämolyse zustande; nur wird sie nicht in der Flüssigkeit selbst, sondern ausschließlich im Innern der Phagocyten vollzogen.

Die Zusammenstellung dieser Thatsachen gestattet wohl den Schluss, dass die hämolytische Substanz der Exsudatflüssigkeit aus Leukocyten der Bauchhöhle stammt, welche durch Phagolyse stark beschädigt wurden, denn, sobald diese Phagolyse verhindert wird, hört die Hämolyse in der Flüssigkeit selbst auf, um im Innern der Phagocyten aufzutreten. Da die hämolytische Substanz des Peritonealexsudates ganz dieselben Eigenschaften hat wie diejenige des Blutserums, so ist man gezwungen, in beiden Fällen dieselbe Cytase in Anspruch zu nehmen. Man hat auch viel Gewicht auf die oft bedeutendere hämolytische Kraft des Blutserums im Verhältnis zu derjenigen einiger Exsudate desselben Tieres gelegt. So hat Sawtschenko [51] sogar durch die Rechnungsmethode nachzuweisen gesucht, dass die hämolytische Cytase des Blutserums unmöglich aus Makrophagen herstammen kann, da es sehr schwach hämolytische Exsudate giebt, in welchen sicherlich eine viel größere Menge Makrophagen als im Blute vorhanden ist. Nun hat aber Sawtschenko in dieser Ueberlegung außer acht gelassen, dass es sich bei diesen Dingen nicht nur um die Quantität, sondern auch um die Qualität der zelligen Elemente handelt. Während die im Blute kreisenden Makrophagen zum größten Teile leer sind, enthalten diejenigen der

Exsudate meistens Mikrophagen. Die Verdauungsprodukte der Exsudatmakrophagen sind somit zum großen Teile schon für die Auflösung der Mikrophagen verwendet worden.

Man wird wohl kaum paradox klingend oder unwahrscheinlich finden, dass man die Verdauung roter Blutkörperchen durch Makrophagen lymphoïder Organe auf dieselbe Substanz beziehen will, wie diejenige, welche die Verdauung derselben Elemente in den Exsudatmakrophagen besorgt. Ich gestehe auch, dass die ganze Frage noch nicht vollständig erschöpft ist und dass erneute Untersuchungen darüber noch notwendig sind. Es ist aber trotzdem höchst wahrscheinlich, dass die intracelluläre Resorption roter Blutkörperchen und anderer zelliger Elemente des tierischen und menschlichen Organismus durch Cytase und zwar durch Makrocytase bewerkstelligt wird.

Nun ist es festgestellt worden, dass Cytase allein nicht imstande ist, körperliche Elemente anzugreifen und dass sie dazu noch einer anderen enzymartigen Substanz, des Fixators, bedürftig ist.

Während nun die Cytase in normalem Zustande des Organismus an Phagocyten gebunden ist und sich nur in den Fällen der Phagolyse oder bei der Serumgewinnung befreit*), finden sich die Fixatoren beständig in den Flüssigkeiten des Organismus, d. h. im Blutplasma, sowie im Plasma der Lymphe und der Exsudate. Hier interessieren uns nur die Beziehungen, welche zwischen Fixatoren und der Phagocytose bestehen. Es ist von Sawtschenko[60] zuerst festgestellt und später von Tarassewitsch bestätigt worden, dass rote Blutkörperchen, welche mit dem spezifischen Fixator beladen sind, außerordentlich leicht und schnell von Phagocyten (Makrophagen sowohl wie Mikrophagen) aufgenommen werden. Aeußerlich lassen sich solche Blutkörperchen keineswegs von normalen unterscheiden und trotzdem erleiden sie unter dem Einflusse der Fixatoren ganz auffallende, aber intime Veränderungen.

Der zweite Punkt, der hervorgehoben zu werden verdient, ist die wahrscheinliche Abstammung der Fixatoren. Diese Frage wird ausführlicher in einem der nächsten Kapitel besprochen; hier genügt es nur darauf hinzuweisen, dass Zellen, welche Fixatoren als Se- oder Exkretionsprodukt ausscheiden, höchst wahrscheinlich in die Kategorie der Phagocyten gehören. Dieser Ausscheidungsvorgang erfolgt unter ganz normalen Verhältnissen, so dass es leicht begreiflich ist, dass die meisten Flüssigkeiten des Organismus (das Augenwasser macht fast die einzige Ausnahme aus dieser Regel) mehr oder weniger Fixatoren enthalten.

---

*) Einige Autoren nehmen noch jetzt an, dass sich hämolytische Cytasen frei im Blutplasma und in Exudatflüssigkeiten befinden. So glaubte Max Gruber[103] diese Schlussfolgerungen durch einige sehr komplizierte Versuche an Meerschweinchen unterstützen zu können. Nun hat Levaditi[61] nachgewiesen, dass die Angaben von Gruber der Kritik nicht standhalten und dass auch bei der Versuchsanordnung dieses Forschers die Abstammung der hämolytischen Cytase aus Leukocyten nicht bezweifelt werden darf.

Neuerdings hat Nedrigailoff in meinem Laboratorium eine einfache Methode gefunden, welche auf die Verbreitungsweise der Makrocytasen ein helles Licht wirft. Es wird eine Vene unterbunden, dann herausgeschnitten und sofort zentrifugiert. Die dabei gewonnene Flüssigkeit ähnelt sehr dem Blutplasma des lebenden Tieres. Sie ist nicht imstande, sogar die durch spezifischen Fixator behandelten roten Blutkörperchen einer fremden Tierspecies zu lösen, während das entsprechende *in vitro* gewonnene Blutserum dies binnen kürzester Zeit bewerkstelligt.

Man ist bis jetzt noch nicht zur Uebereinstimmung darüber gekommen, ob es dieselbe Substanz (Cytase, Alexin, Komplement) ist, welche rote Blutkörperchen, Spermien und alle möglichen anderen zelligen Elemente verdaut. Man nimmt nur allgemein an, dass wirksame Substanzen bei verschiedenen Tierspecies verschieden sind. Während aber H. Buchner, Bordet und Sawtschenko bei je einer Tierart nur eine Cytase anerkennen, glauben P. Ehrlich, Morgenroth und ihre zahlreichen Anhänger an die Vielheit der »Komplemente« bei einem und demselben Tiere. Die ausführliche Behandlung dieser Frage gehört indessen nicht in unseren Abschnitt.

Die Vielheit der Fixatoren ist dagegen einstimmig von sämtlichen Forschern angenommen worden, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben. So sind Fixatoren, welche sich roten Blutkörperchen anheften, andere als diejenigen, welche sich etwa auf Leber- oder Nervenzellen fixieren. Selbst für Blutkörperchen verschiedener Tierarten kann es verschiedene Fixatoren geben.

Fixatoren sind im großen und ganzen spezifisch, aber diese Spezifität ist keine sehr strenge. So kann ein und derselbe Fixator sich auf rote Blutkörperchen mehrerer, obwohl nahe verwandter Tierarten fixieren. Uebrigens muss auch diese Frage in anderen Abschnitten dieses Handbuches ihre detaillierte Bearbeitung finden.

Wenn wir die Resorptionsvorgänge mannigfaltiger Gewebselemente zusammenfassen, so müssen wir vor allem betonen, dass dieselben eine Funktion der Phagocyten sind. Diese Fresszellen bemächtigen sich unter verschiedenen Umständen anderer Zellen, welche aus demselben oder aus einem fremden Individuum stammen. Man hört oft die Meinung aussprechen, dass die Resorption sich nur auf nachteilig oder unnütz gewordene Elemente bezieht und dass es meistenteils abgestorbene Zellen sind, deren sich Phagocyten bemächtigen. Diese beiden Ansichten sind in ihrer Allgemeinheit unrichtig. Es ist unzweifelhaft, dass tote Gewebeelemente mit Leichtigkeit der Phagocytose anheimfallen; aber es ist nicht weniger richtig, dass auch lebendige Zellen von Fresszellen aufgenommen werden können. Den besten Beweis dafür liefern uns lebendige Spermien, deren Kopf von Phagocyten aufgenommen ist, zur Zeit, als der Schwanz noch lebhaft beweglich war.

Es ist fernerhin auch richtig, dass viele unnütz gewordene Gewebe und Organe resorbiert werden. Schwanzmuskeln von Kaulquappen haben uns ein Beispiel davon geliefert. Und trotzdem giebt es viele durchaus unnützliche Bildungen, welche der Phagocytose widerstehen. So bleiben Augen oder Augenrudimente bei Tieren bestehen, welche in ganz dunklen Höhlungen leben; die Milchdrüsen bei männlichen Individuen liefern uns einen ferneren Beweis, dass unnützliche Organe bestehen können ohne resorbiert zu werden.

Auf der anderen Seite giebt es unzweifelhaft sehr nützliche Elemente, welche trotzdem der Phagocytose verfallen. So sehen wir bei vielen atrophischen Krankheiten oder in hohem Alter eine Menge edler Zellen (Nervenzellen, Muskelfasern u. dgl.) von Phagocyten aufgefressen. Da die ersteren nur schwer oder gar nicht ersetzt werden können, so ist deren Verlust ganz außerordentlich nachteilig für das Gesamtleben des Organismus.

Die soeben mitgeteilten Thatsachen und Ueberlegungen genügen schon, um die so oft wiederholte Meinung zu widerlegen, als ob

die Lehre von der Phagocytose eine Art teleologischer Einrichtung im Organismus postuliert. Man wundert sich darüber, dass so einfach gebaute Zellen, wie Phagocyten imstande seien, nützliche Gewebe von unnütz gewordenen oder sogar schädlichen zu unterscheiden und man glaubt, dass ihnen hohe psychische Eigenschaften zugemutet werden. Dies alles beruht auf einer irrtümlichen Auffassung der Phagocytenlehre. Die letztere nimmt bei Fresszellen eine feine Empfindlichkeit für die äußere Umgebung an, wobei Phagocyten durch positive oder negative Reaktionen antworten. Unter diesen Empfindungen spielen die sog. chemotaktischen die Hauptrolle. Durch chemische Einflüsse gereizt, nähern sich die Phagocyten der Ursache, welche die Reizwirkung ausgeübt hat; oder die Phagocyten bleiben ganz passiv oder entfernen sich sogar von derselben. Diese Annahme ist aber keine Theorie, sondern ein einfacher Ausdruck der bestehenden Thatsachen. Ebenso wie eine Amöbe oder ein Infusorium sich einigen Substanzen nähern, von anderen dagegen sich entfernen, eine Art Wahl bei der Nahrungsaufnahme aufweisend: ganz ebenso verfahren auch die Phagocyten im Innern des sie beherbergenden Organismus. Die Lehre von den Empfindlichkeiten niederer Organismen und Phagocyten ist auf einer sehr großen Reihe genauer Beobachtungen und Versuche aufgebaut worden, wobei Stahl[4], Pfeffer[5], Leber[62], Massart & Ch. Bordet[63] die besten Beweise geliefert haben.

Man hat wohl versucht, die Lehre von den Empfindlichkeiten der Phagocyten in ihrem Ganzen oder in ihren Teilen zu widerlegen, aber es war unmöglich sie zu erschüttern, da sie auf zu fester Basis ruht.

Durch ihre Empfindlichkeiten geleitet, nehmen lebende Phagocyten alles auf, was ihnen nur passt, ganz unbekümmert darüber, ob sich daraus ein Nutzen oder ein Uebel für den Gesamtorganismus ergeben wird. Deshalb kommt es vor, dass die Fresszellen sehr wichtige Elemente verzehren, ohne welche die Gesundheit und das Leben unmöglich bleiben können. Die Nützlichkeit der Phagocytose in so vielen Fällen erscheint nicht als eine Folge der Voraussicht der Fresszellen. Sie ist vielmehr das Resultat davon, dass die Empfindlichkeit der Phagocyten derart gerichtet ist, dass sie meistens schädliche oder unnützliche Elemente aufnehmen. In den selteneren Fällen, wo Phagocyten wichtige Gewebe angreifen, kommt es zur Krankheit und sogar zum Tode. Die natürliche Auslese muss deshalb einschreiten, um die verderbliche Thätigkeit der Phagocytose auszuschließen und nur deren nützliche Wirkung dauernd zu erhalten.

Mit Empfindlichkeit und Beweglichkeit begabt, führen viele Phagocyten ein Wanderleben im Organismus. Sie wechseln oft ihren Platz und sammeln sich an Orten, wo sie ihre Fresslust befriedigen können; sie entfernen sich auch von solchen Reizen, welche ihnen nicht zusagen.

Man hat schon seit vielen Jahren bemerkt, dass beim Menschen und bei vielen Tieren die Schleimhautoberflächen einen Lieblingsort der Leukocytenauswanderung darstellen und dass Tonsillen, Peyersche Drüsen und andere Abschnitte der Darmoberfläche durch ganze Züge dieser Phagocyten durchdrungen werden. Diese Erscheinungen sind besonders genau durch Stöhr[64] untersucht worden, weshalb sie in der Wissenschaft unter dem Namen des Stöhrschen Phänomens bekannt sind. Sie hängen, wenigstens zum Teil, davon ab, dass unter gewissen Bedingungen Leukocyten ihre normalen Standorte verlassen, und sogar außerhalb des dieselben nährenden Organismus auswandern. So findet

man oft eine Menge Leukocyten im Darmlumen und in der Mundhöhle, von wo sie nach außen ausgeworfen werden.

Wir haben im obigen die Phagocyten als verdauende Zellen kennen gelernt, welche entweder die aufgenommene Nahrung ausnutzen, wie bei Amöben und Aktinien, oder die Resorption verschiedenartigst geformter Elemente besorgen. Auch erfüllen sie noch eine wichtige Rolle, indem sie, dank ihrem Auswanderungstriebe, verschiedene Residua aus dem Tierkörper entfernen.

Bei mikroskopischer Untersuchung vieler Tiere findet man oft mit verschiedenen Körnchen beladene Zellen, welche durch Schleimhäute oder sogar durch die äußeren Bedeckungen auswandern, um den Organismus ganz zu verlassen. Die eingehendsten Beobachtungen über diesen phagocytären Reinigungsprozess sind von Durham[65] bei verschiedenen Stachelhäutern gemacht worden. Eine Menge mit Pigmentkörnchen beladene amöboïde Leukocyten wandern durch die Epithelschicht nach außen, wodurch die als Exkrete zu deutenden Körnchen aus dem Organismus entfernt werden.

Bei den Ringelwürmern (Anneliden) ist oft konstatiert worden, dass weiße Blutkörperchen die in die Leibeshöhle gelangenden geformten Exkrete in sich aufnehmen, um sie dann in die Epidermis zu transportieren. Einige solcher Körnchen bilden dann Hautpigmente, andere werden ganz entfernt, während noch andere von Phagocyten total verdaut werden. Racovitza[66] hat diesbezügliche Beobachtungen an einigen marinen Anneliden (Maldanien), Schneider[67] an mehreren Arten von Ringelwürmern angestellt. Die Exkretionsorgane dieser Tiere, welche einen wimpernden Trichter besitzen, enthalten oft eine Anzahl mit Körnchen beladener Phagocyten. Es handelt sich wiederum um eine Einrichtung, welche den Organismus von geformten Exkreten reinigt. Wir wollen hier nicht ins Detail dieses Kapitels eingehen, da unser Zweck nur der war, die mannigfaltigsten Funktionen der Phagocyten zum Nutzen des Organismus anzuzeigen und die Rolle der Lebensvorgänge dieser Zellen, namentlich ihrer Empfindlichkeit und Beweglichkeit, zu betonen.

IV. Phagocytose bei der natürlichen Immunität gegenüber Infektionskrankheiten.

Viele von den in den vorigen Kapiteln zusammengestellten Ergebnissen sind erst in den letzten Jahren gewonnen worden. Indessen waren mehrere wichtige Thatsachen bereits vor längerer Zeit bekannt. Lieberkühn[68] hat schon fast vor einem halben Jahrhundert beobachtet, dass Süßwasserschwämme, Spongillen, eine Menge beweglicher Zellen enthalten, welche in ihr Inneres Fremdstoffe nach Art von Amöben aufnehmen. Das war dar Grund, warum er Spongien für Kolonieen von Protozoën ansah. Später hat man sich indessen von dem komplizierteren Bau dieser Tiere definitiv überzeugt, so dass es notwendig wurde amöboide, Fremdkörper aufnehmende Zellen für Wanderzellen eigentümlicher Art, mitten im Skelettgewebe zu halten.

Allmählich wurde die Wahrheit gewonnen, dass bei vielen niederen Tieren die gewöhnliche Verdauung eine intracelluläre ist und diese Entdeckung gab Veranlassung, amöboide Darmzellen mit Mesodermzellen der Spongien näher zu vergleichen[69]. Sobald das Resultat

gewonnen wurde, dass die Resorption korpuskulärer Elemente nichts anderes ist als eine intracelluläre Verdauung, gleich derjenigen, mittels welcher viele niedere Tiere sich normal ernähren, so wurde es klar, dass die Phagocytose eine sehr allgemein verbreitete und hochwichtige Einrichtung im Tierreiche darstellt.

Zu dieser Schlussfolgerung fast vor zwanzig Jahren gelangt, wurde es mir auf einmal a priori durchaus wahrscheinlich, dass Phagocyten unter anderem die Rolle haben den Organismus von fremden Eindringlingen jeder Art zu befreien. So konnte ich in einer allgemeinen Sitzung der Versammlung russischer Naturforscher und Aerzte in Odessa, im Jahre 1883, in einem Vortrage »über die Heilkräfte des Organismus«, den Satz aufstellen, dass Phagocyten es sind, welche bei der Heilung von Infektionskrankheiten die Hauptrolle spielen, indem sie Mikroorganismen in sich aufnehmen und intracellulär verdauen! Ich stützte mich dabei auf allgemeinere Erscheinungen der Phagocytose und der Resorption korpuskulärer Elemente, hatte aber zur Zeit noch keine Beobachtungen über die Bedeutung der Phagocyten in den Infektionskrankheiten, deren Erreger damals zum guten Teil bereits bekannt waren.

Erst nachträglich machte ich mich daran nach positiven Beweisen für die heilbringende Rolle der Phagocytose zu suchen und konnte ich schon wenige Monate später eine Infektionskrankheit bei kleinen durchsichtigen Süßwasserkrustentieren, den Wasserflöhen, oder Daphnien, entdecken, welche mich zum gewünschten Ziele führte.

Diese Krankheit habe ich zum ersten Mal unter den Daphnien, welche im Aquarium meines verstorbenen Freundes, des berühmten russischen Zoologen Alexander Kowalewsky, lebten, entdeckt. Als Ursache davon enthüllte sich ein eigentümlicher Sprosspilz, welcher sich massenhaft in der Leibeshöhle entwickelte und das Krustentier zur Erstickung brachte. Bei näherer Beobachtung konnte ich jedoch wahrnehmen, dass Daphnien sich durchaus nicht passiv dem Mikroparasiten gegenüber verhalten. Sobald lange nadelförmige Sporen des Sprosspilzes von einer Daphnie mit der Nahrung verschluckt werden, gelangen einige davon durch die Darmwand in die Leibeshöhle hinein, wo es sofort zu einem heftigen Kampfe zwischen dem Eindringlinge und den beweglichen weißen Blutkörperchen kommt. In sehr vielen Fällen wurden die Pilzsporen von allen Seiten durch amöboïde Leukocyten umgeben und derartig verändert, dass von ihnen nur einzelne Körner übrigblieben. Unter solchen Verhältnissen wurde die Daphnie vor einer Infektion geschützt und wenn man dieselbe in reines Wasser brachte, wo keine anderen Parasiten vorhanden waren, dann erholte sie sich ganz gut und konnte sich reichlich vermehren. Wenn Daphnien dagegen einer Reinfektion ausgesetzt waren, dann kam es vor, dass einzelne Sporen in der Leibeshöhle freiblieben und zur Keimung gelangten. Die Leukocyten setzten ihren Kampf fort, indem sie die jungen Keimlinge verfolgten und in ihr Inneres aufnahmen. Aber die Sprosspilzzellen nahmen überhand, dank einer gelösten Substanz, welche Leukocyten abtötete und zur vollkommenen Auflösung brachte. Nach einiger Zeit verschwanden sämtliche Blutkörperchen bei der kranken Daphnie und wurden durch sich stark vermehrende Pilzzellen ersetzt. In solchen Fällen entwickelte sich eine mörderische Septikämie, an welcher die Tiere bald zu Grunde gingen.

Die Erscheinungen, die ich hier summarisch wiedergegeben und die ich ausführlich in einer speziellen Arbeit[70] veröffentlicht habe, konnten

am lebenden Tiere unter dem Mikroskope direkt mit dem Auge verfolgt werden. Bei der verhältnismäßig einfachen Organisation der Daphnien konnte man ohne Mühe zu ganz positiven Ergebnissen gelangen und so bekam ich den ersten sicheren Grundstein für die Lehre über die Rolle der Phagocyten bei Infektionskrankheiten. Später, als diese Lehre von allen Seiten angegriffen wurde und als ich mich fragen musste, ob ich denn wirklich einen Irrweg betreten habe, genügte es an die Sprosspilzkrankheit der Daphnien zu denken, um sich auf einem ganz sicheren, festen Boden zu fühlen.

Nun war es augenklar, dass biologische Erscheinungen der niederen Tierwelt, so gut und sicher konstatiert sie sein mögen, nicht imstande sind die Vorgänge bei Säugetieren überhaupt und beim Menschen insbesondere genügend aufzuklären. Ich musste nun zu den Krankheiten höherer Tiere übergehen und die Wahl konnte selbstverständlich zu damaliger Zeit nur auf den Milzbrand fallen. Nach der ersten Orientierung über den Gegenstand und nach den wiederholten Versuchen bei verschiedenartigen Wirbeltieren konnte ich nicht lange daran zweifeln, dass auch bei dieser Infektionskrankheit die thatsächlichen Verhältnisse im großen und ganzen mit den Forderungen der Phagocytentheorie gut übereinstimmen.

Auf demselben Kongresse in Odessa im August 1883, wo ich zuerst meine Lehre entwickelt hatte, demonstrierte der bekannte Warschauer Histologe, Prof. Hoyer, Präparate von Organen an Milzbrand gestorbener Laboratoriumtiere. Auf schönen, doppelt gefärbten Schnitten konnte man, neben einer Masse Milzbrandbazillen, anscheinend intakte und ganz leere Milzzellen beobachten. Von allen Seiten fragte man, wie kommt es denn, dass in einem solchem Falle keine Phagocytose wahrzunehmen war. Darauf zu antworten, musste man die Beziehungen zwischen Bakteridien und den Körperzellen überhaupt und den Phagocyten insbesondere einer genauen Untersuchung unterwerfen. Sobald ich einer Milzbrandkultur habhaft werden konnte (was damals noch nicht so leicht war), setzte ich mich sofort an die Arbeit, um Schritt für Schritt die Erscheinungen der experimentellen Milzbrandseptikämie bei verschiedenen Tieren zu verfolgen. Es ergab sich bald als allgemeines Resultat, dass die Phagocytose nur dann vorkommt, wenn der tierische Organismus einen mehr oder weniger starken Widerstand gegenüber der Bazilleninvasion aufweist. In den Fällen der natürlichen Immunität, wie eine solche bei Hunden und Fröschen aufzuzeichnen ist, ist die Aufnahme der Bakteridien durch Phagocyten eine sehr starke, während bei Tieren, welche die größte Empfänglichkeit für Milzbrand zeigen, wie Meerschweinchen und Mäuse, Phagocytose nur als Ausnahmeerscheinung vorkommt. Einige Arten, wie Ratten, nehmen eine Mittelstellung an, da bei ihnen, neben zahlreicher Aufnahme in Phagocyten, auch viel freie Bakteridien zu beobachten sind.

Auf Grund solcher Thatsachen veröffentlichte ich[71] im Jahre 1884 eine Abhandlung, in welcher ich das verschiedene Verhalten der Phagocyten gegenüber Bakteridien durch eine Art Auswahl seitens der ersteren zu erklären versuchte. Zu dieser Zeit kannte man noch nicht die Erscheinungen der Chemotaxis, wie sie von Stahl und Pfeffer bei niederen Pflanzen beschrieben wurden. Im Grunde genommen, die Annahme, dass Phagocyten, nach Art von Amöben und anderen einzelligen Organismen, eine Wahl ihrer Nahrung ausüben, führte zur Anerkennung einer besonderen Empfindlichkeit seitens der Fresszellen.

Als ich bald nach meinen ersten Milzbranduntersuchungen einen Vortrag darüber in der Odessaer medizinischen Gesellschaft hielt, wurde mir vorgeworfen, dass die von mir mitgeteilten Thatsachen so sehr mit den Forderungen der Phagocytentheorie übereinstimmen, dass die ganze Sache an sich etwas verdächtig erscheinen musste. Da aber meine Beobachtungen richtig waren und leicht durch mikroskopische Präparate demonstriert werden konnten, so blieb nichts anderes übrig, als dieselben anzunehmen und dazu noch die Schlussfolgerung, dass die Phagocytose eine hervorragende Rolle bei der Immunität von Infektionskrankheiten spielt, zu acceptieren.

Es entstand nun die Aufgabe zu erforschen, ob bei sämtlichen Infektionskrankheiten, deren Mikroorganismen bekannt sind, die Erscheinungen der Phagocytose Hand in Hand mit der natürlichen Immunität gehen. Ohne weiteres brauchte dieser Satz gar nicht angenommen und konnte er nur durch genaue Feststellung der thatsächlichen Verhältnisse bewiesen werden. Selbst für Milzbrand sind Widersprüche laut geworden, welche die Rolle der Phagocyten bei immunen Tieren nicht anerkennen wollten. So behauptete v. Christmas[72], dass bei Ratten, welche Milzbrandinfektion gut vertragen, die eingeführten Bazillen zu Grunde gehen, »ohne dass sie vorher von Eiterkörperchen aufgenommen werden. Die Phagocytose spielt hier eine untergeordnete oder überhaupt keine Rolle« (S. 409).

Diese Arbeit gab den Anstoß zu einer ganzen Reihe Untersuchungen, welche zu dem Resultate gelangten, dass es unmöglich ist, die Widerstandsfähigkeit des immunen Organismus mit der Phagocytose in Zusammenhang zu bringen. Hier brauchen wir nicht in die Einzelheiten dieser Debatten einzugehen, welche eine ganze Reihe von Jahren dauerten, da es uns zu weit führen würde. Es genügt nur darauf hinzuweisen, dass man jetzt allgemein annimmt, dass die Phagocytose mit der natürlichen Immunität parallel geht. Um diesen Satz zu bekräftigen, ist es notwendig, eine Reihe konkreter Fälle aus dem Bereiche dieser Immunität anzuführen.

Zunächst wollen wir noch einiges über Milzbrand hervorheben. Bei sämtlichen bis jetzt bekannten, natürlich immunen Tieren ist eine sehr hervorragende Phagocytose sicher konstatiert worden. In dieser Beziehung hat eine im Laboratorium von Prof. Recklinghausen durch Hess ausgeführte genaue Arbeit einen zweifellosen Einfluss ausgeübt. Ganz ohne vorgefasste Meinung ans Werk getreten, konnte Hess[73] nicht nur die meisten der von mir angegebenen Thatsachen bestätigen, sondern ihnen auch mehrere neue von großer Bedeutung hinzufügen. Natürlich immune Tiere, wie Hunde und Hühner, befreien sich von einer Menge eingebrachter Milzbrandbazillen durch eine sehr reichhaltige Phagocytose. Hess konnte diese Angaben bei der Untersuchung der Vorgänge konstatieren, wie sie sich in den, in den Organismus eingeführten, Glaskammern vollziehen. Bakteridien wurden dabei von eingewanderten Leukocyten massenhaft aufgenommen und stark verändert.

Jetzt ist es nun eine geläufige Thatsache, dass bei gegen Milzbrand natürlich immunen Wirbeltieren aller Klassen die Phagocytose ganz allgemein und in großer Ausdehnung zur Erscheinung kommt. Bei solchen Tieren dagegen, welche für virulente Milzbrandbazillen eine hohe Empfänglichkeit besitzen, vermehren sich diese Parasiten ganz ungehindert, indem sie nur in seltenen Fällen und spärlich von Phagocyten aufgenommen werden. Trotzdem erweisen sich diese Tiere gegenüber abge-

schwächten Bakteridien mehr oder weniger resistent und dann verlaufen die Erscheinungen der Phagocytose ganz in derselben Weise wie bei natürlich immunen Tieren, denen man virulente Bakteridien einimpft.

In früheren Zeiten hatte man bisweilen Milzbrand bei Haussäugetieren mit dem Rauschbrande verwechselt, da in diesen beiden Krankheiten stäbchenförmige große Bakterien vorkommen. Gegenwärtig ist eine Verwechslung unmöglich, zumal der Rauschbrandbacillus ein strenger Anaërobe ist. Zur Zeit, als man die Frage über die Beziehungen der Phagocytose zur Immunität noch sehr eifrig diskutierte, ließ Prof. Ziegler seinem Schüler Rogowitsch[74] eine Arbeit über den Rauschbrandbacillus machen. Dieser Beobachter konnte sich aber in keinem Falle von dem Vorhandensein einer irgendwie bedeutenden Phagocytose überzeugen und dies bei verschiedenen dazu verwandten Säugetierarten. Dieses negative Resultat beruhte indessen auf einem Beobachtungsfehler, wie ich[75] und Ruffer[76] es bald nachweisen konnten. Weder von Ziegler, noch von irgend einem anderen Gegner der Phagocytenlehre ist seitdem versucht worden die Resultate von Rogowitsch zu unterstützen. Dagegen haben in den letzten Jahren Leclainche & Vallée[77] diese Frage von neuem in Angriff genommen und dieselbe ganz im Sinne meiner Theorie entschieden. Sie haben festgestellt, dass der Rauschbrandbacillus nur dann imstande ist eine tödliche Krankheit hervorzurufen, wenn es ihm gelingt, sein Toxin im Organismus auszuscheiden. Dazu braucht er die Hilfe anderer Bakterien oder irgend welcher äußerer Bedingungen, welche die Phagocytose während einiger Zeit unmöglich machen. Es genügte, Rauschbrandsporen durch Erhitzung (80°—85°) von dem ihnen anhaftenden Toxine zu befreien und dieselben mit sterilisiertem Sande in den Organismus der Meerschweinchen einzuführen, damit die letzteren am typischen Rauschbrande starben. Dabei wird die Phagocytose, wenigstens den Sporen gegenüber, welche sich in dem zentralen Teile des Sandkörnchenkonglomerates befinden, verhindert. Diese Sporen, durch Körpersäfte befeuchtet, gelangen zur Keimung, wobei die ausgekeimten Bazillen sofort ihr tödliches Gift erzeugen. Wenn man dagegen solche Sporen allein, ohne Sand einführt, dann werden sie bald von Phagocyten ergriffen und im Auskeimen gestört, was das Gesundbleiben der Meerschweinchen zur Folge hat. Es erweist sich somit, dass diese Tiere eine natürliche Immunität gegenüber Rauschbrandbazillen besitzen und dass dieselbe auf der Wirksamkeit der Phagocyten beruht.

Ganz dieselbe Regel findet für zwei andere anaërobe Bazillen, den Tetanusbacillus und den Bacillus des malignen Oedems, ihre Anwendung. Noch lange vor den berichteten Untersuchungen von Leclainche & Vallée hat Vaillard mit seinen Mitarbeitern Vincent[78] und Rouget[79] nachgewiesen, dass, so paradox es klingen mag, sämtliche Tiere gegenüber dem Tetanuserreger eine natürliche Immunität aufweisen. Die letztere kann durch sekundäre Mikrobien aufgehoben werden, wenn solche neben Tetanussporen in den Organismus gelangen. Die Einführung einer enormen Menge Tetanusbazillen oder ihrer Sporen, falls nur dabei kein fertiges Toxin mit eingespritzt wird, lässt das Tier in vollkommener Gesundheit. Es sammelt sich dabei um die eingefüllten Mikrobien eine sehr große Anzahl Leukocyten, welche Bazillen und Sporen eifrig auffressen und vollkommen unschädlich machen. Wenn man aber zu solchen Bakterien etwas fertig gebildetes Tetanustoxin hinzufügt, dann wird die Phagocytose verhindert und die Tiere gehen unfehlbar am typischen Tetanus zu Grunde. Diese Resultate waren von mehreren Seiten sehr

heftig angegriffen, aber die genauere Analyse der gemachten Einwände konnte nur die von VAILLARD aufgestellte These definitiv bestätigen. Gegenwärtig ist sie in der Wissenschaft einstimmig angenommen. Für den Bacillus des malignen Oedems ist sie von BESSON erweitert worden.

BESSON[80] hat festgestellt, dass das Toxin dieses Bakteriums bei Leukocyten eine negative Chemotaxis erzeugt. Als er feine Glasröhrchen mit diesem Toxin anfüllte und dieselben Kaninchen und Meerschweinchen subkutan einführte, blieben die Röhrchen lange Zeit frei von Leukocyten, während sie sehr zahlreich in den Röhrchen waren, welche nur die für die Kultur gebrauchte Bouillon enthielten. Das Toxin des malignen Oedems ist demnach ein Mittel, um Leukocyten fernzuhalten. Die Bazillen dieser Infektionskrankheit und ihre Sporen erzeugen im Gegenteil eine starke positive Chemotaxis der Leukocyten Wenn man diese Mikrobien sorgfältig vom fertig gebildeten Toxin befreit und sie dann unter die Haut von Meerschweinchen einführt, so rufen sie, ganz wie die Tetanus- und Rauschbrandbazillen, eine sehr starke Leukocyteneinwanderung hervor. Diese Phagocyten nehmen Bazillen, resp. ihre Sporen auf und beschädigen sie dermaßen, dass sie nicht imstande sind, eine ernstliche Krankheit zu erzeugen. Außer einer örtlichen Leukocytenansammlung wird dabei kein anderes abnormes Symptom beobachtet.

Um malignes Oedem zu erzeugen, müssen demnach die Bazillen vor Phagocyten geschützt sein. Dies kann auf verschiedene Weise erzielt werden. So kann man, vom Toxin durch Erwärmung auf 80° befreite, Sporen in kleine Agarwürfel einführen und die letzteren unter die Haut der Meerschweinchen unter aseptischen Kautelen einimpfen. Leukocyten können zwar auf die Oberfläche des Agarwürfels gelangen, aber ehe sie bis in deren Tiefe eindringen, haben mehrere Sporen schon Zeit, um auszukeimen und ihr mörderisches Toxin auszuscheiden. Dies genügt, um tödliches malignes Oedem zu erzeugen. Man braucht aber nur einen mit Sporen versehenen Agarwürfel, nachdem er unter die Haut eingeführt wurde, mit den Fingern zu zerquetschen, um ein ganz entgegengesetztes Resultat zu erzielen. Leukocyten können dabei sämtlicher Sporen habhaft werden und das Tier vor der giftigen Wirkung definitiv schützen.

Unter natürlichen Bedingungen wird das maligne Oedem durch Hilfe verschiedenartiger Bakterien erzeugt, welche die Phagocytose der Oedemsporen verhindern. Die letzteren keimen dabei aus und sondern ihr mörderisches Toxin in das Blut und die Gewebe ab. BESSON hat aus Gartenerde vier aërobe Bakterien isoliert, welche das maligne Oedem zu bilden verhalfen. Außerdem fand er, dass Micrococcus prodigiosus und Staphylococcus aureus ebenfalls dazu dienen können, um die natürliche Immunität des Organismus gegenüber dem Bacillus des malignen Oedems vollkommen aufzuheben.

Bei Krankheiten, welche durch anaërobe Bazillen hervorgerufen werden, kommt es, wie bei den Fäulniserscheinungen, zu einer Symbiose mehrerer Arten, wobei die aëroben zuerst auftreten, um den viel heftiger wirkenden anaëroben Platz zu machen. Jedenfalls gehören die bei den drei, durch anaërobe Bazillen erzeugten Infektionskrankheiten genau festgestellten Thatsachen zu den besten und den unwiderleglichsten Beweisen für die hervorragendste Rolle der Phagocytose bei der natürlichen Immunität.

Nachdem wir die Reaktion seitens der Phagocyten bei mehreren bazillären Krankheiten genauer erörtert haben, können wir in der Dar-

stellung der durch andere Mikrobien erzeugten Infektionen uns kürzer fassen.

Pathogene Spirillen sind überhaupt viel seltener als krankheitserregende Bazillen. Außer Recurrensspirillen sind in dieser Beziehung die ganz analogen Spirillen der Gänseseptikämie und die zahlreichen Vibrionen hervorzuheben. Was die erstere der erwähnten Arten betrifft, so hat SAWTSCHENKO[81] genügend festgestellt, dass die natürliche Immunität der Meerschweinchen auf Phagocytose zu beziehen ist. Dieser Autor drückt sich darüber folgendermaßen aus: »In der Peritonealhöhle der natürlich immunen Tiere gehen die Spirochaete (Sp. Obermeyeri des Rückfallfiebers) zu Grunde in Folge der langsam verlaufenden Phagocytose und nicht durch eine baktericide Wirkung der Körpersäfte«. Ganz dieselben Ergebnisse konnte ich[59] bei Untersuchungen der natürlichen Immunität der Meerschweinchen gegenüber den Spirillen der Gänseseptikämie feststellen.

Die natürliche Immunität gegenüber Choleravibrionen ist oftmals von verschiedenen Beobachtern untersucht worden. Besonders häufig hat man diese Bakterien in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen eingeführt, um eine tödliche allgemeine Infektion hervorzurufen. Es kam aber dabei sehr oft vor, dass Tiere die Einimpfung sehr gut vertrugen und sich als immun gegenüber ziemlich großen Mengen Vibrionen erwiesen. Die Erscheinungen bei dieser Immunität stimmen im großen und ganzen ganz gut mit denjenigen, welche wir für verschiedene Bazillen als Regel aufstellten, überein. Die eingespritzten Vibrionen werden von in Masse in die Bauchhöhle eingewanderten Leukocyten aufgenommen und sehr bald darin getötet und verdaut. Einige Stunden nach dem Beginne des Versuches findet man in den Exsudattropfen eine große Menge Leukocyten und nur wenige freie und frei bewegliche Vibrionen, welche bald von Phagocyten aufgefressen werden.

Pathogene Kokken sind von mehreren Forschern in Bezug auf die natürliche Immunität ihnen gegenüber untersucht worden. In sämtlichen genauer untersuchten Fällen konnte man eine sehr reichliche Phagocytose konstatieren, gleichgiltig ob es sich um Gonokokken, Pneumokokken, Staphylokokken oder Streptokokken handelte. Die Einimpfung dieser verschiedenen Kokkenarten bei immunen Tieren ruft eine schnelle und sehr reichhaltige Leukocyteneinwanderung hervor. Hand in Hand mit dieser Erscheinung erfolgt die Abnahme in der Zahl eingeimpfter Bakterien, welche durch Phagocytose zustande kommt. Besonders zahlreich sind die Untersuchungen über die Immunität der Meerschweinchen gegenüber Streptokokken. Es sind darüber namentlich die Arbeiten von J. BORDET[82], MARCHAND[83] und WALLGREN[84] veröffentlicht worden, aus denen es in fast ganz übereinstimmender Weise hervorgeht, dass die wichtigste Rolle dabei der Phagocytose zukommt.

Aber nicht nur pathogene Mikroorganismen aus der Gruppe der Bakterien, sondern auch andere Parasiten begegnen im natürlich immunen Organismus einer heftigsten Reaktion seitens der Phagocyten. So ruft die Einimpfung verschiedener Hefepilzarten eine starke Leukocytenansammlung hervor, wobei es sehr leicht ist die Aufnahme so großer Organismen durch Phagocyten direkt zu beobachten. Die Untersuchungen von SCHATTENFROH[85] und SKSCHIWAN[86] haben uns darüber in genügender Weise belehrt.

Ein ganz besonders günstiges Objekt für derartige Untersuchungen bieten die Beispiele natürlicher Immunität gegenüber Schimmelpilzen dar.

Die Sporen und Mycelien verschiedener Repräsentanten, namentlich der Aspergillusarten, sind im Verhältnis zu Bakterien sehr große Objekte, um ohne Mühe beobachtet zu werden. Es gelang auch RIBBERT[87] sehr gut Phagocytoseerscheinungen bei Kaninchen zu konstatieren. Auch konnte RENON[88] feststellen, dass Frösche, welche sowohl bei niederer, als bei höherer Temperatur gegenüber Aspergillus fumigatus natürlich immun sind, sich vor diesen Pilzen durch eine ausgiebige Phagocytose seitens der Leukocyten verteidigen. Bei Kaninchen konnte derselbe Autor eine intracelluläre Aufnahme der Sporen von Aspergillus niger beobachten, welche die Auskeimung verhinderte. Die von ihm untersuchten Phagocytoseerscheinungen gingen Hand in Hand mit der natürlichen Immunität der gewählten Tierarten.

Verhältnismäßig wenig Infektionskrankheiten werden durch tierische Parasiten erzeugt. Auch ist die Immunität gegenüber solchen Infektionen insofern schwieriger zu untersuchen, als es bisher noch niemals gelingen wollte, künstliche Kulturen solcher Mikrobien zu erlangen. Nichtsdestoweniger besitzt die Wissenschaft bereits ein genügendes Material, um über den Verlauf der Resistenzerscheinungen sich Rechenschaft zu geben. So haben LAVERAN & MESNIL[89] die natürliche Immunität der Meerschweinchen gegenüber den geißeltragenden Infusorien, Trypanosoma lewisii, genauer untersucht. Diese schnellbeweglichen Tierarten erzeugen eine Infektionskrankheit bei Ratten und kommen sehr zahlreich im Blute dieser Nager vor. Nachdem ein solches trypanosomenhaltiges Blut in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen eingespritzt worden war, konnten die genannten Forscher in ausgezogenen Exsudattropfen zahlreiche Leukocyten und Parasiten nebeneinander beobachten. Es gelang ihnen ohne große Mühe, die Phagocyten im Moment zu ertappen, als Leukocyten noch rasch bewegliche Trypanosomen in ihren Leib aufnahmen. Einmal aufgefressen, verschwanden die Parasiten mit größter Schnelligkeit innerhalb der Leukocyten. Man konnte indessen noch deutliche Trümmer in ihrem Innern auf gut gefärbten Präparaten wahrnehmen. Durch diese Befunde geleitet, haben LAVERAN & MESNIL genau festgestellt, dass auch im Organismus lebender Meerschweinchen Trypanosomen ganz auf dieselbe Weise wie in vitro ihren Untergang innerhalb von Phagocyten finden.

Wir haben hier in Kürze eine ganze Reihe von Beispielen natürlicher Immunität vorgeführt, um zu zeigen, wie allgemein verbreitet dabei die Verteidigung des Organismus durch Phagocytose ist. Wir müssen noch hinzufügen, dass dieses Verteidigungsmittel im ganzen Tierreiche ganz allgemein und sowohl bei niederen Wirbellosen wie bei den höchsten Wirbeltieren, inclusive des Menschen, verbreitet ist. Eine Käferlarve oder ein Krustentier, ebensowohl wie ein Frosch, Krokodil, Vogel oder Säugetier u. dergl., im Falle wenn diese Tiere gegenüber einem Mikrobion natürlich immun sind, üben als Hauptwaffe, um ihre Gesundheit zu erhalten, die intracelluläre Aufnahme und Verdauung durch Phagocyten. Und dies ganz gleich, ob das lebende Virus dem Pflanzen- oder Tierreiche angehört, ob es ein Spalt-, Spross- oder Schimmelpilz ist, oder ob es der Gruppe der Protozoën oder Würmer beizurechnen ist.

Nachdem dieses fundamentale Gesetz durch eine unzählige Menge genau beobachteter Thatsachen festgestellt wurde, musste man zur Frage übergehen, in welche Kategorie der Elemente die bei der natürlichen Immunität thätigen Phagocyten einzutragen sind. Im Kapitel über atrophische und Resorptionsvorgänge haben wir eine ganze Reihe Gewebe-

zellen hervorgehoben als befähigt andere Körperelemente aufzunehmen und zur Auflösung zu bringen. So sahen wir Bestandteile quergestreifter Muskelfasern die eigentlich kontraktile Substanz verdauen. Es handelte sich hier um ein Beispiel von amöboïdem Protoplasma, welches in die Gruppe der sessilen, oder fixen Phagocyten eingereiht werden muss. In sämtlichen Fällen der Resorption sahen wir einkernige Phagocyten, welche entweder als mobile, im Blute und in der Lymphe kreisende Leukocyten, oder als fixe, mit beweglichen Protoplasmaausläufern versehene Zellen aufzufassen sind. Nun haben thatsächliche Befunde ergeben, dass die Zahl dieser fixen Phagocyten sehr reduziert werden muss. So haben sich, nach Untersuchungen von N. Tschistowitsch[90], die sogenannten Epithelien der Lungenalveolen als eingewanderte mononukleäre Leukocyten ergeben, welche in die Lungenbläschen einwandern und hier Pflasterepithel vortäuschen. Die sogenannten Kupfferschen Sternzellen der Leber dürfen ebenfalls nicht mehr als besondere Gewebeelemente, sondern einfach als große mononukleäre Leukocyten aufgefasst werden. Es bleiben somit große Zellen der Milzpulpa und der Lymphdrüsen als Hauptrepräsentanten der fixen Makrophagen bestehen. Ihnen können noch Endothelzellen einiger Organe, Knochenkörperchen und einige andere Elemente der Bindegewebsgruppe beigezählt werden. Indessen sind im großen und ganzen bewegliche Makrophagen, d. h. große einkernige Blut- und Lymphkörperchen, bei weitem die verbreitetsten unter den mononukleären Phagocyten. Bei den atrophischen Prozessen spielen sie eine hervorragende Rolle. Aber auch bei der Immunität gegenüber Infektionskeimen haben sie oft eine große Bedeutung. So sehen wir bei den Mikrobien chronischer Krankheiten, wie z. B. Tuberkulose und Aktinomykose, die Makrophagen eifrig nach Mikroorganismen jagen und bei den Fällen natürlicher Immunität einen Sieg davontragen. Nach Untersuchungen von Dembinski[91] wird die Einimpfung von Bazillen menschlicher Tuberkulose in natürlich immune Tauben durch eine auffallende Reaktion seitens Makrophagen ausgezeichnet, welche aus großen einkernigen Elementen sich in noch viel größere vielkernige Riesenzellen umwandeln. Auch bei den Mikrobien einiger akuter Krankheiten kann die natürliche Immunität durch Makrophagen hervorgerufen werden. So sah Sawtschenko[81], dass Spirillen des Rückfallfiebers im natürlich immunen Organismus der Meerschweinchen ausschließlich durch mononukleäre Phagocyten überwältigt werden.

Die angeführten Beispiele bilden indessen noch lange nicht die allgemeine Regel. Bei der natürlichen Immunität gegenüber Infektionskrankheiten spielen die Mikrophagen bei weitem die bedeutendste Rolle. Unter Mikrophagen verstehen wir vor allem die sogenannten polynukleären Leukocyten, welche indessen durchaus nicht mehrkernig sind, sondern nur einen einzigen, aber gelappten Kern besitzen, dessen Kernlappen durch feine Fäden miteinander verbunden sind. Außerdem müssen noch die eosinophilen Leukocyten Ehrlichs ebenfalls als Mikrophagen aufgefasst werden, da sie, nach Untersuchungen von Mesnil[92], imstande sind, Mikrobien in sich aufzunehmen.

Die Regel, dass beim Kampfe gegenüber Infektionserregern den Mikrophagen eine ganz hervorragende Rolle zukommt, ist eine so konstante, dass in den Fällen, wo man in irgend einem Teile des Organismus eine bedeutende Menge solcher Phagocyten angesammelt findet, man überzeugt sein kann, dass an demselben Orte auch Mikrobien vorkommen müssen. Wenn man dagegen nur Makrophagen vereinigt

findet, so kann es sich entweder um einen Infektionsprozess, oder auch um einen Resorptionsvorgang handeln. In solchen Fällen kann nur eine tiefere Analyse über die Ursache der Reaktion entscheiden.

Mikrophagen sind ausschließlich bewegliche Phagocyten, welche leicht von Ort zu Ort durch Blut oder Lymphe übertragen werden und welche selbst vermittelst ihrer Protoplasmaausläufer leicht ihren Platz ändern können. Es ist leicht die Aufnahme von Mikrobien durch Mikrophagen direkt zu beobachten, da dieser Vorgang in vitro in aller Kürze verläuft. Man sieht Phagocyten einen oder mehrere Ausläufer in der Richtung der in der Nachbarschaft liegenden Bakterien oder anderen Mikroorganismen senden, um dieselben dann mehr oder weniger schnell mit Protoplasma zu umschließen. Wenige Minuten später wird der Infektionserreger ins Innere des Mikrophagen befördert, wo um ihn eine Vakuole sich bildet. Die letztere enthält, außer dem aufgefressenen Parasiten, noch eine klare Flüssigkeit in mehr oder weniger großen Quantität angesammelt.

Wenn die von Mikrophagen aufgenommenen Bakterien beweglich sind, wie z. B. die Bazillen des blauen Eiters, Typhus- oder Colibazillen, so kann man mitunter mit großer Deutlichkeit die aktiven Bewegungen dieser Mikrobien noch im Inneren dieser Verdauungsvakuolen verfolgen. Früher oder später hören indessen diese Bewegungen auf, was schon auf einen nachteiligen Einfluss des Phagocyten auf den Mikroorganismus hindeutet. Die weitere Beobachtung lehrt in der That, dass die meisten Infektionserreger durch Phagocyten geschädigt und schließlich aufgelöst, d. h. vollständig verdaut werden. Am leichtesten ist dieser Vorgang an vegetativen Bakterienformen zu konstatieren. So werden Spirillen bröckelig und zerfallen schließlich in unregelmäßige Körnchen. Bazillen verlieren unter dem Einfluss der Phagocyten ihre normale Opaleszenz, werden körnig, zum Teil durchsichtig und blass und lassen nur noch ihre Membran unterscheiden. Schließlich verschwindet auch die letztere, womit der Verdauungsvorgang beendigt wird. Kokken werden in den Nahrungsvakuolen der Phagocyten ebenfalls sehr stark verändert. Sie vergrößern sich zuerst und werden blasser und durchsichtig, bis sie schließlich definitiv aus den Augen verschwinden.

Es ist erwähnenswert, dass viele unter den von Phagocyten aufgenommenen Bakterien im Inneren dieser Zellen solche Veränderungen erleiden, dass sie nunmehr leicht durch Eosin gefärbt werden können. Solche eosinophile Bakterien sind unter den phagocytierten Choleravibrionen, Milzbrandbazillen u. a. aufgefunden worden.

Es giebt aber auch Mikrobien, welche sehr lange innerhalb der Phagocyten ihre äußere Form und Konsistenz behalten. Zu dieser Gruppe gehören Tuberkel- und Leprabazillen, welche monatelang noch im Inhalte der Phagocyten deutlich erkannt werden können. Auch Sporen mehrerer Bakterienarten können sich ebensolange erhalten. In solchen Fällen beschränken sich die Phagocyten darauf, nur die Auskeimung der Sporen resp. die Vermehrung der Bazillen aufzuhalten, womit dem bedrohten Organismus ein großer Dienst erwiesen wird.

Wenn man verschiedenen Phagocyten blaue Lackmuskörnchen darreicht, so werden dieselben mit Leichtigkeit aufgenommen; indessen bleibt ihre Farbe stets bestehen. Verschiedene Farblösungen, welche saure Reaktion aufweisen, zeigen auch keine Veränderung. Nur wenn man das von Ehrlich in die Technik eingeführte Neutralrot anwendet, kann man in sehr vielen Fällen sehen, dass von Phagocyten aufge-

nommene Bakterien eine stark rote Färbung annehmen, was auf eine schwach saure Reaktion hindeutet. Es ist demnach möglich anzunehmen, dass die intracelluläre Verdauung in den Phagocyten unter dem Einflusse einer schwach sauren Flüssigkeit, welche sich in den Nahrungsvakuolen ansammelt, stattfindet. Diese Regel, obwohl sehr verbreitet, ist jedoch nicht ganz allgemein. Es giebt Makrophagen, welche in einem deutlich alkalischen Medium einige Mikrobien verdauen. So werden die Tuberkelbazillen im Inneren von Riesenzellen eines Nagetieres, Meriones Schawii, mit phosphorsaurem Kalk durchdrungen, wobei die Farbenreaktionen eine deutliche Alkalinität aufweisen. Auch bei mehreren anderen Tierarten werden Tuberkelbazillen und ihnen nahe verwandte säurefeste Bakterien durch Neutralrotlösung nicht rot, sondern braun oder gelblich gefärbt (Himmel).

Es kommen demnach bei der intracellulären Verdauung der Mikrobien in den Phagocyten ähnliche Erscheinungen vor, wie wir sie bei Protozoën vorfanden, wo man neben der großen Mehrzahl Beispiele einer Verdauung im deutlich sauren Medium, einige Fälle mit alkalischer Reaktion der Nahrungsvakuolen beobachtet.

Es ist von vornherein einleuchtend, dass es sich auch bei der Verdauung der Bakterien durch Phagocyten überhaupt und durch die Mikrophagen im besonderen um eine Enzymwirkung handeln muss. Es fragt sich nur, ob dabei dieselbe Cytase in Wirkung tritt, welche wir bei der Resorption der Zellen durch Makrophagen thätig sahen. Wir berühren hier eine sehr komplizierte Frage, welche noch nicht ganz definitiv entschieden werden kann. Es ist trotzdem höchst wahrscheinlich, dass die Verdauung der Mikrobien durch Mikrophagen von einem Enzym bewerkstelligt wird, welches in die Gruppe der Cytasen gehörend, mit der Makrocytose jedoch nicht identifiziert werden darf. Viele Thatsachen sprechen für diese Schlussfolgerung. Erstens muss es hervorgehoben werden, dass die Extrakte lymphoïder Organe, welche hämolytisch wirken, gar keinen baktericiden Einfluss ausüben. Exsudate, welche besonders reich an Makrophagen sind, erweisen sich auch als schwach oder gar nicht mikrobientötend. Auf der anderen Seite üben die Exsudate, in welchen die Mikrophagen besonders zahlreich sind, eine sehr ausgesprochene tödliche Wirkung auf Bakterien, ohne deshalb hämolytisch zu sein.

Forscher, welche streng die Einheitlichkeit der Cytasen verfechten, glauben, dass die verschiedene Wirkung der Makrophagen- und Mikrophagenextrakte durchaus nicht auf dem Vorhandensein von zwei verschiedenen Cytasen beruht, sondern auf die Verschiedenheit der Fixatoren zurückzuführen ist. Diese Ansicht vertritt besonders Sawtschenko[51]. Er glaubt, dass die Thatsache, dass von Fixatoren beladene rote Blutkörperchen leicht von Mikrophagen aufgenommen und verdaut werden, dafür spricht, dass die dabei wirkende Cytase dieselbe ist, welche auch im Inneren von Makrophagen thätig ist. Nun muss dagegen erwidert werden, dass die Vorgänge, welche man im Zellinhalte der Makro- und Mikrophagen beobachtet, sich untereinander sehr deutlich unterscheiden. Am besten kann dies an Choleravibrionen und ähnlichen Bakterien nachgewiesen werden. Beide Arten von Phagocyten nehmen diese Vibrionen in sich auf und beide können dieselben verdauen. Aber, während in den Mikrophagen die Vibrionen sich in runde, kokkenähnliche Körper verwandeln, thun dies die von Makrophagen aufgenommenen gar nicht. Dieser Unterschied lässt sich schwerlich durch Fixatoren er-

klären, weil ja diese Substanzen in Körperflüssigkeiten aufgelöst und folglich in denselben gleichmäßig verteilt sind. Es ist viel wahrscheinlicher an einen Unterschied der Cytasen (Mikro- und Makrocytase) zu denken.

Auf der anderen Seite wollen EHRLICH und seine Mitarbeiter und Anhänger nicht die zwei Cytasen anerkennen, weil es nach ihrer Meinung eine ganze Menge davon bei jeder Tierart giebt. Sollte dieser Satz definitiv bewiesen werden, so könnte man dann zwei Gruppen von Cytasen annehmen, von welchen die eine Anzahl Mikrocytasen, die andere dagegen eine Anzahl Makrocytasen enthielte. Diese Frage kann erst durch weitere Versuche endgiltig entschieden werden.

Während eine große Anzahl Forscher darin übereinstimmt, dass die baktericide Substanz, welche wir als Mikrocytase bezeichnen, von Leukocyten abstammt, will R. PFEIFFER und einige seiner Schüler diesen Satz durchaus nicht anerkennen. Es haben sich schon vor einer Reihe von Jahren DENYS & HAVET[93], H. BUCHNER[94] mit seinen Mitarbeitern und J. BORDET[95] dahin ausgesprochen, dass die bakterientötende Wirkung der Blutsera darauf beruht, dass in ihnen eine lösliche Substanz leukocytären Ursprungs vorhanden ist. Um dies zu beweisen, haben die genannten Autoren die baktericide Wirkung der Blutsera mit derjenigen der leukocytenreichen Exsudate verglichen und dabei konstatiert, dass die letzteren viel wirksamer als die ersteren sind. Man konnte diese Schlussfolgerung noch dadurch verstärken, dass man durch Hinzufügen zu schwach baktericider Sera von Leukocytenextrakten die bakterientötende Wirkung deutlich verstärkte. In letzter Zeit hat darüber GENGOU[96] in meinem Laboratorium besonders genaue Untersuchungen angestellt. Er erzielte bei Kaninchen und Hunden Pleuraexsudate, welche besonders reich an Mikrophagen waren. Durch Zentrifugieren konnte er die Leukocyten von den flüssigen Teilen der Exsudate abtrennen. Solche Zellen, mit der physiologischen Kochsalzlösung gewaschen, wurden dann mit Bouillon behandelt und einer Gefriertemperatur, nach dem Vorgange von BUCHNER, unterworfen. Zur Extraktion der Cytase wurden dann die auf eine solche Weise abgetöteten Leukocyten bei 37° gehalten und schließlich für baktericide Versuche verwendet. Es hat sich bei GENGOU als allgemeines Resultat ergeben, dass der Mikrophagenextrakt stets mehr Bakterien abtötete als das entsprechende Blutserum. Der größte Unterschied erwies sich in dieser Beziehung beim Hunde, da dessen Blutserum gar keine baktericide Wirkung auf Milzbrandbazillen besitzt, während der Extrakt von Mikrophagen eine große Anzahl von Mikrobien abtötet. Der Mikrophagenextrakt aus Kaninchenexsudaten ist wirksamer den Milzbrand-, Typhus-, Colibazillen und den Choleravibrionen gegenüber, als das Blutserum derselben Tiere. Da sowohl Blutsera als Mikrophagenextrakte durch Erwärmen auf 55° ihre Wirksamkeit verlieren, so ist es nicht möglich an der Identität der in denselben wirkenden Substanzen zu zweifeln.

LEVADITI[97] hat noch weitere Versuche in meinem Laboratorium angestellt, welche die Resultate seiner Vorgänger vollkommen bestätigten. Unter solchen Bedingungen erscheint es nicht möglich, die Schlussfolgerungen einer im Laboratorium und unter Leitung von R. PFEIFFER von ASCHER[98] ausgeführten Arbeit anzuerkennen. Der eben genannte Autor fand keine Spur einer bakterienabtötenden Wirkung der Leukocytenextrakte von Tieren, deren Blutserum stark wirksam war. Dieses negative Resultat lässt sich aber ohne Mühe dadurch erklären, dass

Ascher die von ihm erhaltenen Leukocyten bis viermal unter Zentrifuge mit physiologischer Kochsalzlösung abgewaschen hatte. Es ist kein Wunder, dass er dabei die wirksame Substanz vollkommen entfernte und keine bakterientötenden Extrakte erhielt. Da diese so weit gegangene Abwaschung in der Absicht unternommen wurde, um die Cytase des Blutserums ganz zu entfernen, so hätte Ascher viel besser gethan, nach dem Beispiele von Gengou ein nicht baktericides Serum, wie dasjenige des Hundes, mit dem an Mikrophagen reichen Exsudate desselben Tieres zu vergleichen. In einem solchen Falle, wenn die Versuche gut durchgeführt werden, würde Ascher ganz sicher die genauen Ergebnisse seines Vorgängers bestätigt haben.

Nach allem, was bisher in genügender Weise konstatiert wurde, ist es somit nicht zu bezweifeln, dass die bakterientötende Substanz der Blutsera, welche man als Alexin, Komplement, oder Mikrocytase bezeichnet hat, phagocytären Ursprungs ist und den Mikrophagen ihre Entstehung verdankt. Nun wäre es sehr interessant zu wissen, ob dieses Enzym als ein Sekretionsprodukt lebender Mikrophagen, oder als eine Substanz, welche an lebenden Phagocyten haftet und erst nach deren Beschädigung frei wird, aufzufassen ist.

H. Buchner, welcher als einer der ersten die leukocytäre Abstammung der Alexine annahm, glaubte, dass diese mikrobiciden Substanzen nach Art eines Drüsensekretes ausgeschieden werden. Er meinte deshalb, dass die baktericide Wirkung zuerst in den Körperflüssigkeiten und nur in zweiter Instanz im Inneren von Phagocyten erfolgt. Einige Schüler Buchners haben diese Ansicht angenommen und noch ganz kürzlich hat sich Trommsdorf[99] für dieselbe ausgesprochen. Man hat auch oft versucht, diese Theorie durch genaue Thatsachen zu belegen, aber bis jetzt ohne Erfolg, was indessen nicht zu verwundern ist, da es nicht schwer ist sich davon zu überzeugen, dass die Alexine oder Cytasen an lebenden Phagocyten festhaften und von ihnen nicht ausgeschieden werden. Erstens spricht dafür der Umstand, dass die in den natürlich immunen Organismus gelangten Mikrobien erst innerhalb der Phagocyten ihren Untergang finden. Dieser Satz ist lange Zeit und sehr eifrig bestritten worden, musste aber trotzdem als vollkommen sicher bewiesen angesehen werden. In manchen Fällen können aufgenommene Bakterien noch ihre lebhaften Bewegungen im Inneren von Nahrungsvakuolen der Phagocyten ausführen. Auch gelingt es bisweilen, die Parasiten, im Begriffe ihrer Aufnahme durch Leukocyten im beweglichen Zustande zu ertappen. Besonders schön konnte ich diesen Vorgang an Spirillen der Gänseseptikämie wahrnehmen, welche im Begriffe waren von Leukocyten des Bauchhöhlenexsudats von Meerschweinchen aufgefressen zu werden. Bis zur vollständigen Aufnahme führten diese Bakterien ihre charakteristischen Korkzieherbewegungen aus. Laveran & Mesnil[89] haben ähnliche Beobachtungen über das Auffressen durch Leukocyten natürlich immuner Tiere von lebhaft beweglichen Trypanosomen der Ratten anstellen können. Außer diesen Befunden giebt es eine so große Anzahl anderer, welche in demselben Sinne sprechen, dass die ganze Frage als definitiv erledigt betrachtet werden muss.

Außer der langen Reihe von Thatsachen, welche beweisen, dass die Infektionserreger im lebenden Zustande von Phagocyten aufgenommen werden, müssen noch solche berücksichtigt werden, welche auf den Ursprung der baktericiden Substanzen in Körperflüssigkeiten Licht werfen. In dieser Beziehung sind die von Gengou[100] in meinem Laboratorium

angestellten Experimente ganz besonders interessant. Indem es ihm gelungen ist, mit Hilfe von paraffinierten Glasröhrchen aus dem Blute eine plasmaähnliche Flüssigkeit zu erhalten, konnte er die bakterientötende Wirkung derselben mit derjenigen des Blutserums vergleichen. Eine lange Reihe von Versuchen, welche GENGOU mit diesen beiden Flüssigkeiten, welche er Hunden, Kaninchen und Ratten entnahm, anstellte, zeigte in durchaus eindeutiger Weise, dass die plasmaähnliche Flüssigkeit entweder gar keine oder nur eine ganz untergeordnete abtötende Wirkung auf Bakterien (Milzbrandbazillen, Typhusbazillen und Choleravibrionen) besitzt, während das Blutserum derselben Tiere diese Bakterien mehr oder weniger stark abtötet.

Nach diesen Ergebnissen erscheint es nunmehr unmöglich, die Theorie der mikrobiciden Sekretionen durch Leukocyten oder durch irgend welche anderen Zellen weiter zu verteidigen. Die baktericide Substanz kreist weder im Plasma des Blutes, noch in demjenigen der Exsudate und darf demnach nicht als ein ausgeschiedenes Sekretionsprodukt angesehen werden. Wie das Fibrinferment, so ist auch die Mikrocytase ein Enzym, welches erst nach einer Beschädigung von Phagocyten nach außen in die Flüssigkeiten gelangt. Wie das Blut im lebenden Organismus unter besonderen Bedingungen gerinnen kann, so giebt es Beispiele, wo die Mikrocytase noch während des Lebens wirksam ist. Dies sind Fälle, wo Phagocyten durch äußere Ursachen beschädigt werden, z. B. wenn in das Blut oder in die leukocytenreichen Exsudate fremde Stoffe eingespritzt werden. Die weißen Blutkörperchen sind ziemlich zarte Gebilde, welche durch ihnen fremde Substanzen oder durch raschen Temperaturwechsel stark beeinflusst werden. Dabei runden sie sich ab, vereinigen sich zu Klumpen und verlieren die Fähigkeit Fremdkörper aufzunehmen. Sie erleiden dabei eine mehr oder weniger starke Beschädigung, welche ich unter dem Namen Phagolyse bezeichnet habe.

Ich darf nicht unerwähnt lassen, dass einige Autoren noch jetzt behaupten, dass das Blutplasma lebender Tiere baktericide Substanzen (Alexine, Komplemente, Cytasen) reichlich enthält. So hat PETTERSON[101] in Upsala, auf Grund seiner Untersuchungen über das mit oxal- und zitronensauren Salzen behandelte Blut sich dahin ausgesprochen, dass das Blutplasma eine stark baktericide Wirkung, oft noch eine stärkere als das entsprechende Blutserum, offenbart. Nun können diese Versuche keineswegs den viel genaueren von GENGOU entgegengehalten werden, da der letztgenannte Autor bewusster Weise von jedem Gebrauch störender Chemikalien Abstand nahm. Die von GENGOU angewendete Paraffinmethode ist viel besser geeignet, um eine präcise Auskunft zu geben. Von PETTERSON ist sie aber nicht gebraucht worden, zumal dieser Autor niemals eine plasmaähnliche Flüssigkeit in Paraffinröhrchen zu erhalten imstande war. Er hätte die Versuche von GENGOU genau wiederholen müssen, wobei er sicherlich die von mir so oft bestätigten Resultate des belgischen Forschers ebenfalls konstatieren würde.

Auch BRISCOE[102] hat in einer, unter ASCHOFFS Leitung ausgeführten Arbeit nachzuweisen versucht, dass das Komplement »sich beständig in den flüssigen Teilen der Bauchhöhle befindet und wahrscheinlich aus einer Exsudation oder Transsudation des Blutserums stammt«. Den wichtigsten Beweis für diese Behauptung sieht BRISCOE in dem Funde, dass die Peritoneallymphe von Meerschweinchen und Kaninchen normaler-

weise keine pseudoeosinophilen Leukocyten enthält und trotzdem eine merkliche baktericide Wirkung ausübt. Nun sind aber solche Leukocyten keineswegs vollkommen abwesend in dieser Lymphe. Oft sind die pseudoeosinophilen Leukocyten allerdings sehr wenig zahlreich; es giebt auch Fälle, wo eosinophile Leukocyten fehlen. Es lässt sich aber viel eher unter solchen Bedingungen eine Abstammung baktericider Stoffe aus den in der peritonealen Lymphe stets zahlreich vorhandenen Makrophagen annehmen. Die letzteren enthalten allerdings viel weniger baktericide Cytasen als Mikrophagen. Aber selbst Extrakte von Lymphdrüsen üben eine gewisse baktericide Wirkung aus, wie es von Levaditi[55] sicher festgestellt wurde.

Max Gruber[103] hat neuerdings behauptet, dass das Vorhandensein von Cytasen im Blutplasma definitiv gesichert wurde, ohne indessen irgend welche Beweise für diese, mit so vielen Thatsachen in schroffem Gegensatze stehende Annahme anzuführen. Da diese Frage eine ganz hervorragende Bedeutung für die ganze Lehre der Phagocytose hat, so werden wir zu deren Behandlung noch im nächsten Kapitel zurückkommen.

Wir haben bei der Besprechung der Resorptionsvorgänge schon hervorgehoben, dass Cytasen der Hilfe von besonderen Fixatoren bedürfen, um auf Zellenelemente eingreifend wirken zu können. Ehrlich & Morgenroth sind der Meinung, dass die Hämolyse normaler Sera nur dann erfolgen kann, wenn das »Komplement« (Makrocytase) durch einen »Amboceptor« (Fixator) beeinflusst wird. Sie nehmen folglich das Vorhandensein zahlreicher Fixatoren in den normalen Blutseris an. Wie steht es nun in dieser Beziehung mit der Mikrocytase? Bordet[95] hat schon vor einer Reihe von Jahren beobachtet, dass das Blutserum normaler Pferde, welches an und für sich nicht imstande war, Choleravibrionen in runde Körnchen zu verwandeln, dies aber sofort that, als man ihm etwas normales Blutserum von Meerschweinchen beifügte. Er schloss daraus, dass das normale Pferdeserum eine für Choleravibrionen »sensibilisierende Substanz« (Fixator) besitzt. Als Bordet aber später mit Gengou[104] die ganze Frage der Fixatoren normaler Blutsera in Angriff nahm, gelangte er zur Schlussfolgerung, dass solche Substanzen nur in seltenen Fällen und in geringer Quantität vorkommen. Zu diesen Ausnahmen muss ein bereits vor längerer Zeit von R. Pfeiffer[105] konstatierter Fall mitgerechnet werden, wo normales Ziegenserum eine auf Choleravibrionen »sensibilisierende« Wirkung ausübte. Neuerdings hat Malvoz[106] die Frage der Fixatoren normaler Sera einer Revision unterworfen. Er fand, dass das Blutserum erwachsener normaler Hunde, welches bekanntlich keine baktericide Wirkung auf Milzbrandbazillen besitzt, trotzdem eine bedeutende Menge einer hitzebeständigen Substanz enthält, welche am besten als eine Art Fixator aufgefasst werden muss. Malvoz ist geneigt anzunehmen, dass diese Substanz in einer gewissen Beziehung zur natürlichen Immunität des Hundeorganismus gegenüber dem Milzbrande steht. Dafür spricht die Thatsache, dass das Blutserum junger Hunde, welche für Milzbrand ziemlich empfänglich sind, keinen spezifischen Fixator enthält. Aber eine ganze Reihe anderer Befunde widerspricht der Schlussfolgerung von Malvoz. So hat dieser Forscher selbst konstatiert, dass das Butserum von Rindern keinen Fixator für abgeschwächte Milzbrandbazillen (die Pasteurschen Schutzstoffe) enthält, obwohl diese Tiere doch durchaus immun gegenüber diesen Mikrobien sind. Auch haben Bordet & Gengou[104] beobachtet, dass das Blut-

serum erwachsener normaler Meerschweinchen keinen Fixator für das erste Milzbrandvaccin besitzt, obwohl gerade eins der Hauptcharakteristika des letzteren seine Unschuldigkeit für solche Meerschweinchen ist. Auf der anderen Seite muss es beachtet werden, dass in sehr zahlreichen anderen Versuchen von Bordet & Gengou das normale Blutserum sich als frei von Fixatoren für eine ganze Reihe von Bakterien (Coccobacillus der menschlichen Pest, Typhusbacillus u. s. w.) erwiesen hat. Bail[107] hat einige, denjenigen von Malvoz analoge Angaben mitgeteilt.

Ich glaube, dass es nicht möglich ist, aus der gesamten Summe der darüber angehäuften Thatsachen den Schluss zu ziehen, dass die Verdauung der Bakterien durch Cytasen allein, ohne Vermittelung der Fixatoren bewerkstelligt werden kann. Im Gegenteil haben die Untersuchungen von Ehrlich und seiner Mitarbeiter über die Hämolyse durch normale Blutsera einerseits und die Versuche von Delezenne und Froin anderseits dargethan, dass für die Wirkung der Makrocytase, resp. des Trypsins die Hilfe von Fixatoren, resp. von Enterokinase unentbehrlich ist. Das Fehlen der Fixatoren in normalen Seris kann deshalb durch die Annahme »sessiler Fixatoren« seine Erklärung finden, d. h. durch das Vorhandensein von Fixatoren innerhalb zelliger Elemente. Die letzteren müssen aber ganz intim mit den Fixatoren verbunden sein, um in die Flüssigkeiten, namentlich in das Blutserum überzugehen. Was die Natur dieser Zellen anbetrifft, so ist es klar, dass es sich um Phagocyten handeln muss, da es die letzteren sind, welche lebende Mikrobien auffangen und einer intracellulären Verdauung unterwerfen. Da die ganze Fixatorenfrage viel leichter bei der Revision der Erscheinungen der erworbenen Immunität behandelt werden kann, so müssen wir die Argumentation des soeben ausgesprochenen Satzes auf das folgende Kapitel verlegen. Hier müssen wir nur die Thatsache mit Nachdruck betonen, dass es für die Verteidigung des Organismus bei natürlicher Immunität durchaus nicht notwendig ist, dass dessen flüssige Teile gelöste Fixatoren fertig enthalten. Diese, bereits gesicherte Thatsache wird noch besonders durch Erscheinungen reichlicher Phagocytose seitens lebender Leukocyten bekräftigt, welche im gekochten Urin zahlreiche Bakterien auffressen. Der gekochte Urin enthält sicherlich keine Fixatoren, da diese Substanzen schon durch eine viel niedrigere Temperatur zerstört werden, und trotzdem bemächtigen sich die Leukocyten ohne Mühe einer Menge lebender Bakterien.

Nachdem es definitiv festgestellt worden war, dass Phagocyten lebende Mikrobien aufnehmen, hat man die Frage aufgeworfen, ob diese Zellen auch imstande seien, vollvirulente Bakterien, d. h. solche, welche befähigt sind, tödliche Infektionen und ernste Intoxikationen zu erzeugen, aufzufressen. Man hat sogar versucht eine Theorie aufzustellen, nach welcher die Infektionserreger zuerst eine Abschwächung durch humorale Einflüsse erleiden müssen, um erst später von Phagocyten definitiv vernichtet zu werden. Diese Auffassung hat besonders Bouchard[108] mit seinen Schülern Charrin & Roger[109] verteidigt auf Grund ihrer Versuche über den Bacillus des blauen Eiters. Nun konnte man schon seit den frühesten Untersuchungen von Pasteur[110] die Ueberzeugung gewinnen, dass diese Theorie unmöglich den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen kann. Der große Forscher hat nachgewiesen, dass Meerschweinchen eine natürliche Immunität gegenüber dem Coccobacillus der Hühnercholera besitzen und dass dieser Infektionserreger bei ihnen nur lokale Abszesse erzeugt. Während nun die Meerschweinchen mit diesen

Eiteransammlungen ganz gut durchkommen, genügt es, einen Tropfen solchen Eiters unter die Haut von Kaninchen einzuimpfen, damit die letzteren an schnell tödlicher Septikämie erliegen. Es folgt daraus, dass Hühnercholeramikrobien im Eiter von Meerschweinchen durchaus nicht abgeschwächt in ihrer Virulenz waren. Ganz ähnliche Befunde konnten später bei einer ganzen Reihe anderer Infektionskrankheiten festgestellt werden, woraus der Schluss unvermeidlich ist, dass die natürliche Immunität keineswegs von der Virulenzabschwächung der Mikrobien abhängt. Unter dem Einfluss solcher Thatsachen wurde die Theorie der Abschwächung auch von ihren Urhebern nicht mehr verteidigt.

Es ist ferner vermutet worden, dass der Grund der natürlichen Immunität in der Unmöglichkeit für den Infektionserreger, seine giftigen Toxine zu produzieren, liegt. So hat man geglaubt, dass ein Bakterium, welches in den natürlich immunen Organismus gelangt, dort einige Zeit sein Leben und seine Virulenz noch behalten kann. Da es aber nicht imstande ist, auf einem ihm unpassenden Boden sein Gift zu bilden, so bleibt es ein unschuldiges Wesen, welches dann ohne Mühe abgetötet werden kann. Nun steht dieser Vermutung die Thatsache entgegen, dass bei der natürlichen Immunität gegenüber Tetanus-, Rauschbrandbazillen und den Bazillen des malignen Oedems diese Bakterien einen guten Nährboden für Toxinbildung besitzen, aber in ihrer mörderischen Thätigkeit durch Phagocyten verhindert werden. Dieselben Thatsachen genügen auch, um die Meinung zu widerlegen, nach welcher die natürliche Immunität gegenüber Infektionserregern auf einer Unempfindlichkeit für entsprechende Toxine oder auf einer Produktion von Antitoxinen beruht. Da die beiden letzteren Ansichten von niemandem mehr verteidigt werden, so ist es überflüssig, näher in ihre Kritik einzugehen.

Wenn man die gesamte Summe der Erscheinungen, welche der natürlich immune Organismus uns darbietet, ganz vorurteilsfrei übersieht, so wird man ohne Zweifel zu dem Schlusse gelangen, dass die Phagocytose derjenige Vorgang ist, welcher die allgemeinste Verbreitung und die allergrößte Bedeutung aufweist. Damit die Phagocyten ihre verteidigende Rolle erfüllen, ist es gar nicht nötig, dass eingedrungene Infektionserreger durch die in Körperflüssigkeiten gelösten mikrobientötenden Substanzen, oder durch Fixatoren und Antitoxine getroffen werden. Die Phagocytose wird durch die Empfindlichkeiten der Phagocyten geleitet, durch die Beweglichkeit ihres lebenden Protoplasma ins Werk gesetzt und die chemische Einwirkung der intracellulären Verdauungsfermente auf aufgefressene Mikrobien abgeschlossen.

V. Phagocytose bei der erworbenen Immunität gegenüber Infektionskrankheiten.

Nachdem es genügend festgestellt worden war, dass bei der natürlichen Immunität gegenüber verschiedensten Infektionserregern und in der ganzen Tierreihe der Phagocytose die hervorragendste Bedeutung zukommt, müssen wir nunmehr zu der Frage übergehen, ob dieselben Erscheinungen gleichfalls bei der erworbenen Immunität eine so bedeutende Rolle spielen. Es war zwar seit lange bekannt, dass nach Ueberstehung einiger Infektionskrankheiten der Organismus dadurch vor einem neuem Ueberfallen geschützt wird oder dass künstliche Ein-

impfungen der Kuhpocken vor Blattern zu schützen imstande sind. Die wissenschaftliche Kenntnis der erworbenen Immunität konnte indessen erst nach dem Auffinden der pathogenen Mikrobien und der Schutzimpfung mit abgeschwächten Kulturen derselben erlangt werden.

Als es mir gelang die vollkommene Parallele zwischen der natürlichen Immunität einiger Wirbeltiere und der Phagocytose gegenüber Milzbrandbazillen festzustellen, ging ich sofort zur Untersuchung der phagocytären Reaktion bei der künstlich erworbenen Immunität über. Durch äußere Umstände gebunden, konnte ich in dieser Beziehung damals (1884) nur die erworbene Immunität der Kaninchen gegenüber dem Milzbrande in den Kreis meiner Beobachtungen ziehen. Trotz aller Mängel war es mir jedoch möglich zu konstatieren, dass bei einem Kaninchen, welches die Schutzimpfungen gut überstanden hatte, die Phagocytose nach der Einimpfung von Milzbrandbazillen ungemein heftiger auftrat, als bei empfänglichen, nicht geschützten Kaninchen. Zur Zeit wollte man diesen Befund nicht acceptieren, indem man auf die von meinem Willen unabhängige Mangelhaftigkeit meiner Versuche zu hohen Wert legte. Es gelang mir indessen wenige Jahre später den sicheren Nachweis zu liefern (III), dass in allen Fällen dem Milzbrande gegenüber gut geschützte Kaninchen durch eine sehr energische Phagocytose auf Einführung der Bazillen antworten. Während die subkutane Einimpfung dieser Bakterien an normale, nicht geschützte Kaninchen von einer spärlichen serösen Exsudation gefolgt wird, wobei viele Milzbrandbazillen und wenig oder gar keine Leukocyten in der Exsudatflüssigkeit vorhanden sind, hat die Einführung derselben Mikrobien bei geschützten Kaninchen eine ausgiebige Leukocytenansammlung zur Folge, wobei sämtliche Bazillen binnen kurzem von Phagocyten aufgenommen und intracellulär abgetötet und verdaut werden. Die Einimpfung eines Tropfens solcher Exsudate an milzbrandempfindliche Tiere, wie Meerschweinchen und Mäuse, ist meistens von einer tödlichen Milzbrandseptikämie gefolgt, woraus auf die Virulenzerhaltung solcher aufgenommenen Bazillen zu schließen ist.

Da diese Resultate eine ganz fundamentale Bedeutung für die ganze Frage nach der Rolle der Phagocytose bei der erworbenen Immunität aufweisen, so ist es unumgänglich notwendig, etwas länger bei ihnen zu verweilen. Wenige Stunden nach der subkutanen Einführung von Milzbrandbazillen unter die Haut oder in die Bauchhöhle von immunisierten Kaninchen findet man keine freien Mikrobien in der Exsudatflüssigkeit, da sämtliche bereits innerhalb der massenhaft angehäuften Leukocyten sich vorfinden. Viele davon erscheinen blass und körnig zerfallen, während einige noch vollkommen normal aussehen. Die ersteren nehmen auch schlecht die Farbstoffe an, während die letzteren sich intensiv mit den verschiedensten basischen Anilinfarben färben lassen. Dass es unter solchen Bazillen noch lebende giebt, erhellt aus der Thatsache, dass Exsudate, in welchen sämtliche Bazillen im Innern von Phagocyten enthalten sind, noch tödlichen Milzbrand herrvorrufen können. Da der letztere an anderen Tierarten als Kaninchen erzielt wurde, konnte man leicht den Einwand erheben, dass die Bazillen doch eine gewisse Abschwächung erlitten haben. Meerschweinchen und Mäuse, an welchen positive Resultate erzeugt wurden, sind ja milzbrandempfänglicher als Kaninchen. Dieser Einwand kann leicht durch Untersuchungen an Meerschweinchen gehoben werden. Es ist allgemein bekannt, dass es sehr schwer ist diese Nager gegen Milzbrand zu

schützen. Es ist trotzdem, zuerst Wernicke, gelungen einige Meerschweinchen gegen Milzbrand immun zu machen. De Nittis[112] hat diese Entdeckung bestätigt und Marino konnte in meinem Laboratorium seine Versuche fortsetzen. Der letztgenannte Autor fand eine Methode um Meerschweinchen ohne Mühe zu schützen, wodurch er in den Stand gesetzt war eine ganze Reihe solcher Tiere gegen Milzbrand zu immunisieren. Nach der Einimpfung der Milzbrandbazillen unter die Haut dieser immunisierten Meerschweinchen konnte Marino eine baldige und sehr starke Phagocytose beobachten. Einige Stunden nach dem Beginne des Experimentes werden sämtliche Bazillen in Leukocyten eingeschlossen. Trotzdem bleibt das Exsudat noch eine Zeitlang vollkommen virulent für andere, normale Tiere derselben Species. Noch 24 Stunden und sogar später nach der Einführung der sporenlosen Milzbrandbazillen unter die Haut genügte ein Tropfen phagocytären Esxudats um frischen Meerschweinchen tödlichen Milzbrand zu geben. Somit muss die Frage der Vitalität und der Virulenz von Phagocyten aufgefressener Bazillen im positiven Sinne entschieden werden.

Diese Milzbrandversuche haben noch eine anderweitige Bedeutung für die allgemeine Frage der erworbenen Immunität. Seit meinen ersten Studien des Milzbrandes habe ich mein Augenmerk auf eine etwaige Bedeutung des Blutserums immunisierter Tiere gerichtet. Schon im Jahre 1886 konnte ich die Thatsache konstatieren[113], dass das Blutserum gut geschützter Hammel einen guten Nährboden für Milzbrandbazillen darstellt, dass aber die letzteren bei Kaninchen keine tödliche Infektion hervorzurufen imstande sind. Daraus schloss ich auf eine Abschwächung der Virulenz unter dem Einflusse des Blutserums immunisierter Tiere. Später hat sich indessen diese Auffassung als unrichtig erwiesen. Die im Blutserum immunisierter Hammel erzogenen Milzbrandbazillen behalten ihre Virulenz, werden aber durch einen eigentümlichen Einfluss der im Serum befindlichen Substanzen in ihrer pathogenen Wirkung verhindert.

Es lag nahe diesem schützenden Einflusse der Körperflüssigkeiten eine weittragende Bedeutung zuzuschreiben, was auch bald von mehreren Seiten mit großem Nachdruck geschah. Man nahm an, dass die Säfte lebender immunisierter Tiere eine schützende Substanz enthalten, welche auf Bakterien einwirkt und dieselben aus mörderischen Parasiten in unschuldige Saprophyten verwandelt. Die letzteren können dann in zweiter Instanz von Phagocyten aufgenommen und definitiv vernichtet werden, wobei diesen Zellen nur eine ganz untergeordnete Rolle zukommen würde.

Die Versuche an gegen Milzbrand immunisierten Meerschweinchen sind imstande die soeben wiedergegebene Ansicht vollständig zu widerlegen. Schon Wernicke hat bemerkt, dass das Blutserum seiner stark immunisierten Meerschweinchen außer stande war normale Tiere gegen Milzbrand zu schützen. Dies erschien um so auffallender, als viel weniger immunisierte Tauben ein deutlich präventiv wirkendes Serum lieferten. Angesichts der großen allgemeinen Bedeutung dieser Thatsachen, zumal Wernicke seine Versuche nicht veröffentlicht hat, habe ich de Nittis aufgefordert dieselben in meinem Laboratorium zu wiederholen. Der letztgenannte Forscher konnte die Resultate von Wernicke vollkommen bestätigen, da in seinen Versuchen das Blutserum immunisierter Meerschweinchen keine Wirkung besaß, während dasjenige geschützter Tauben eine solche offenbarte. Nicht befriedigt

durch diese Untersuchungen, habe ich Marino veranlasst dieselben noch weiter zu führen. Nach vielen vergeblichen Versuchen gelang es Marino eine gewisse Wirkung des Blutserums gut geschützter Meerschweinchen zu konstatieren. Dazu brauchte er aber eine große Quantität Flüssigkeit — 2 ccm — um in einigen Fällen geimpfte normale Tiere vor tödlichem Milzbrande zu retten. Und dabei war es unvermeidlich diese Menge Blutserum mit der Milzbrandkultur zu vermischen. Impfte Marino Serum und Kultur auf zwei verschiedenen Stellen des Organismus, so gingen die Meerschweinchen unrettbar an Milzbrandseptikämie zu Grunde.

Nun kam es vor, dass immunisierte Meerschweinchen ein Blutserum lieferten, welches in Uebereinstimmung mit Wernicke und de Nittis gar keine Schutzwirkung aufwies; und trotzdem wurden die unter die Haut solcher Tiere eingeimpften Milzbrandbazillen binnen kurzem von Leukocyten aufgenommen und vernichtet. Subkutane Exsudate dieser Meerschweinchen erwiesen sich für normale Tiere derselben Species als vollkommen virulent und tödlich. In einem solchen Falle ist es nicht möglich eine vor der Phagocytose ablaufende Wirkung der Körpersäfte anzunehmen. Uebrigens, selbst bei Meerschweinchen, deren Blutserum präventiv wirkte, konnte man nicht ernsthaft an einen irgendwie bedeutenden Einfluss der in der Exsudatflüssigkeit gelösten Stoffe denken, da deren Menge zu gering ist im Verhältnis zu 2 ccm, welche notwendig waren, um einen präventiven Effekt bei normalen Tieren zu erzielen.

Die bei Meerschweinchen erhaltenen Resultate stimmen ganz gut mit der ganzen Summe von Thatsachen, welche über die erworbene Milzbrandimmunität anderer Säugetiere gewonnen wurden, überein. Wir haben oben hervorgehoben, dass ich keine Milzbrandseptikämie bei Kaninchen erzielen konnte, welche mit im Blutserum stark immunisierter Hammel kultivierten Milzbrandbazillen geimpft wurden. Später hat es sich herausgestellt, dass dies durch präventive Wirkung des Hammelserums erklärt werden muss. Nun konnte man in anderen Fällen bei immunisierten Hammeln keinen schützenden Einfluss des Blutserums auf normale Tiere wahrnehmen. Sobernheim[114] hat auch gesehen, dass das Blutserum verschiedener, obwohl auf gleiche Weise immunisierter Hammel in Bezug auf seine Präventivwirkung sich verschieden verhält. v. Behring[115] hat so wenig von diesem präventiven Einflusse gesehen, dass er das Beispiel der von Hammeln erworbenen Milzbrandimmunität in die Kategorie der phagocytären Immunität einreiht. Um die Bedeutung dieser letzten Thatsache zu würdigen, habe ich nur daran zu erinnern, dass während langer Jahre v. Behring die Rolle der Phagocyten bei der Immunität überhaupt nicht anerkennen wollte.

Die genauere Betrachtung der Vorgänge, welche sich bei der gegenüber Milzbrandbazillen künstlich erworbenen Immunität abspielen, lässt keinen Zweifel darüber, dass es die Phagocytose ist, welche dabei die Hauptrolle erfüllt. Die Eigenschaften der Körperflüssigkeiten, wie die baktericiden, präventiven, agglutinativen und antitoxischen Wirkungen, treten in diesem Beispiele der Immunität ganz in den Hintergrund. Diese Schlussfolgerungen, welche aus dem oben Mitgeteilten schon deutlich hervortreten, lassen sich noch durch andere Thatsachen bekräftigen. In dieser Beziehung sind die Untersuchungen über die Vorgänge bei der Immunität von Ratten gegenüber dem Milzbrande von

hervorragendem Interesse. Es ist nicht nötig hier über die baktericide Wirkung des Rattenserums zu berichten, da diese Frage sicherlich in anderen Abschnitten dieses Handbuchs eine genügende Bearbeitung finden wird. Es ist aber unvermeidlich über die Erscheinungen der erworbenen Immunität der Ratten gegenüber Milzbrandbazillen zu berichten, wie sie von SAWTSCHENKO[116] in meinem Laboratorium studiert worden sind. Dieser Forscher konnte weiße Ratten durch Schutzimpfungen gegenüber dem Milzbrande gut immunisieren. Er fand, dass nach subkutaner Einführung von Milzbrandbazillen dieselben nach wenigen (3—5) Stunden von sehr zahlreichen Leukocyten aufgenommen werden. Die aufgefressenen Bazillen bleiben dann längere Zeit lebend und virulent, da es genügt einen Tropfen solchen subkutanen Exsudates an normale Ratten oder Meerschweinchen zu verimpfen, um eine tödliche Milzbrandseptikämie zu erzeugen. Was dabei besonders merkwürdig erscheint, ist die Thatsache, dass die flüssigen Teile des Exsudats keine baktericide Wirkung offenbaren und dass sogar die baktericide Wirkung des außerhalb des Organismus präparierten Blutserums sich in keiner Weise von derjenigen des Blutserums normaler, empfänglicher Ratten unterscheidet.

Die Erscheinungen der erworbenen Milzbrandimmunität verschiedener daraufhin untersuchter Tierarten weisen deutlich auf die hervorragendste Bedeutung der Phagocytose hin. Aber es kann leicht vermutet werden, dass es sich hier nur um ein isoliertes Beispiel handelt und dass in anderen Fällen erworbener Immunität es im Gegenteil die veränderten Körpersäfte sind, welche die Hauptrolle spielen. Da es uns unmöglich ist hier eine große Reihe Infektionskrankheiten vergleichend zu behandeln, wollen wir sofort zu einer solchen übergehen, welche stets den Vertretern der Humoraltheorieen der erworbenen Immunität die besten Argumente lieferte. Ich meine die künstliche Infektion, welche bei intraperitonealer Einimpfung KOCHscher Choleravibrionen an Meerschweinchen erzielt werden kann. Es gehören dazu bedeutende Mengen stark virulenter Choleravibrionen, da der Organismus normaler Meerschweinchen eine nicht zu unterschätzende natürliche Immunität aufweist. Dank der letzteren, gelingt es sehr leicht diesen Tieren eine erhöhte erworbene Immunität zu verschaffen, wobei man auf sehr verschiedene Weise dieses Ziel erreichen kann.

Nachdem man lange Zeit vergebens nach einer extracellulären Abtötung von Mikrobien bei immunen Tieren suchte, gelang es im Jahre 1894 R. PFEIFFER eine solche in der peritonealen Flüssigkeit gegen Choleravibrionen immunisierter Meerschweinchen zu finden. Kurze Zeit nach der Einspritzung einer gewissen Menge stark virulenter und lebhaft beweglicher Choleravibrionen, in die Bauchhöhle solcher Tiere, werden die letzteren in unbewegliche kokkenähnliche Kügelchen verwandelt, wobei eine große Anzahl derselben absterben. PFEIFFER hat diesen Abtötungsvorgang sehr sorgfältig und genau untersucht, weshalb ich vorschlug die ganze Erscheinung unter dem Namen des »PFEIFFERschen Phänomens« in die Wissenschaft aufzunehmen. Diese Erscheinung hat nun seitdem eine große Bedeutung erlangt und sich die größte Aufmerksamkeit der Forscher erworben. Hier müssen wir sie natürlich nur so weit berücksichtigen, als sie auf die Vorgänge der Phagocytose ein Licht zu werfen imstande ist.

Es ist sehr auffallend, dass die Einführung von Choleravibrionen in die Peritonealhöhle immunisierter Meerschweinchen sofort ein fast

gänzliches Verschwinden der Phagocyten zur Folge hat. Während die Bauchhöhlenflüssigkeit normaler Tiere trübe erscheint infolge einer großen Anzahl verschiedenartiger Leukocyten, ist das Exsudat der mit Vibrionen infizierten immunisierten Meerschweinchen fast durchsichtig und nur sehr wenig getrübt durch die Vibrionen selbst. Von Leukocyten bleiben nur die kleinen Lymphocyten, während die Makro- und Mikrophagen aus der Peritonealflüssigkeit verschwinden. Sie sammeln sich zu Klumpen an und bleiben an der Wand der Bauchhöhle, namentlich auf dem Netze haften. Die so veränderten Phagocyten erscheinen ganz oder fast vollständig bewegungslos und unfähig fremde Körper in sich aufzunehmen. Es ist unzweifelhaft, dass diese Zellen, unter dem Einflusse der Einspritzung, eine starke Beschädigung erfahren, die ich unter dem Namen der Phagolyse bezeichnet habe. Ich konnte nun feststellen, dass diese Phagolyse sich in einem ursächlichen Zusammenhange mit der extracellulären Abtötung der Choleravibrionen befindet. Um die letztere aufzuheben, genügt es die Phagocyten der Bauchhöhle vor der Phagolyse zu schützen. Dies gelingt ohne Mühe, wenn man, etwa 24 Stunden vor der Einführung der Vibrionen, in die Bauchhöhle der Meerschweinchen einige ccm frisch gekochter Bouillon, physiologischer Kochsalzlösung und dergleichen einspritzt. Dabei kommt es zuerst zu einer heftigen Phagolyse, welche indessen von einer sehr zahlreichen Ansammlung frischer und kräftiger Phagocyten gefolgt wird. Die letzteren erlangen nun eine gewisse Angewöhnung für Insulte und lassen sich nicht leicht am nächsten Tage durch die Einführung der Cholerakultur beeinflussen. Anstatt sich in Klumpen zu agglutinieren, bleiben die Phagocyten isoliert und gut befähigt ihre Bewegungen auszuführen und die Vibrionen rasch aufzufressen. Es erfolgt somit keine Phagolyse, aber auch keine extracelluläre Verwandlung der Vibrionen in Kügelchen, d. h. kein PFEIFFERsches Phänomen. Dieses Experiment habe ich sehr oft wiederholt und zahlreichen Kollegen des PASTEURschen Instituts demonstriert. Mehrere Forscher, unter welchen ich BORDET[95], SALIMBENI[117], CANTACUZÈNE[118] und GARNIER[119] nenne, haben in ihren eigenen Versuchen sich von der Richtigkeit meiner Angaben überzeugt. Ich weiß wohl, dass es einigen Beobachtern nicht gelingen wollte die Aufhebung der Phagolyse mit der gleichzeitigen Aufhebung des PFEIFFERschen Phänomens zu erzielen. So konnte ABEL[120] bei von ihm präparierten Meerschweinchen die Vibrionen zum Teil von Phagocyten aufgenommen, zum Teil aber noch extracellulär verschwinden sehen. Der Grund davon lag aber sicherlich darin, dass ABEL seine Versuche nicht in genügender Anzahl und nicht in den günstigen Bedingungen anstellte. Da R. PFEIFFER einige Zweifel an der Richtigkeit meiner Angaben mir gegenüber äußerte, erklärte ich mich bereit, während meines Aufenthaltes in Berlin im Jahre 1899, ihm meinen Versuch ad oculos zu demonstrieren. R. PFEIFFER musste dazu die nötigen Vorbereitungen machen. Als ich aber in sein Laboratorium kam, um die Demonstration zu machen, wartete ich vergebens auf ihn. Dieser Umstand ist um so mehr zu bedauern, als PFEIFFER in seinem Königsberger Laboratorium vor kurzem eine Arbeit durch seinen Schüler ASCHER[98] machen ließ, welche gerade die Untersuchung über das Aufheben des PFEIFFERschen Phänomens zum Zwecke hatte. ASCHER konnte indessen meine Angaben nicht bestätigen, was lediglich durch seine Technik erklärt werden kann. Er hat beständig, trotz der Behandlung mit frischer Bouillon, »völlige Auflösung der Bakterien außerhalb der Leukocyten, dabei allerdings auch Vorhandensein von Granulis in Leuko-

cyten, aber in so relativ geringer Zahl, dass dieses letztere nur als eine nebensächliche Erscheinung gedeutet werden kann«, beobachtet. Es ist nicht zu bezweifeln, dass Ascher in seinen Versuchen die Phagolyse aufzuheben nicht imstande war. Er macht keine Angaben über die Beschaffenheit der aus der Bauchhöhle nach der Choleraeinspritzung entnommenen Exsudate; es ist aber sicher, dass die letzteren entweder durchsichtig oder kaum trübe waren, während bei der richtigen Versuchsanordnung das Exsudat dick und eiterartig aussehen muss. Nur in solchen Fällen wird die Phagolyse vollständig vermieden und die Phagocytose so komplett wie möglich. Ich kenne diese Erscheinungen seit mehr wie sieben Jahren und bin gerne bereit, sie denjenigen Kollegen zu demonstrieren, welche sich eine eigene Meinung darüber machen wollen.

Uebrigens kann die Phagolyse nicht allein in der Bauchhöhle, sondern auch in den Blutgefäßen aufgehoben werden. In letzterer Beziehung verweise ich auf die Arbeit von Levaditi[97], welche er in meinem Laboratorium gemacht hat.

Wir haben schon im vorigen Kapitel gesehen, dass das Blutplasma normaler Tiere keine Mikrocytase enthält. Dies wurde am evidentesten durch die vergleichenden Versuche von Gengou bewiesen. Nun konnte man denken, dass unter dem Einflusse der Mikrobien bei solchen Tieren und noch besser bei immunisierten, die Cytase im Plasma mehr oder weniger reichlich erscheinen wird. Aeltere Versuche von Bordet[95] lehrten schon allerdings, dass bei gegen Choleravibrionen immunisierten Meerschweinchen die ins Blut eingespritzten Vibrionen im Blutplasma keine Verwandlung in Kügelchen erfahren, sondern sehr rasch von Phagocyten aufgenommen werden. Bordet hat diese Frage indessen nicht weiter verfolgt und sich ausschließlich auf Untersuchung der Blutpräparate beschränkt. Dies war der Grund, warum ich Herrn Levaditi vorschlug sich eingehender mit diesem Gegenstande zu beschäftigen. Da in einer seiner früheren Publikationen Levaditi[121] sich sehr entschieden gegen die Cellulartheorie der Immunität ausgesprochen hatte, so wollte ich zugleich ihm Gelegenheit geben einen der wichtigsten und schwierigsten Punkte der Phagocytenlehre näher zu berühren. Als ausgezeichneter Techniker und überhaupt sehr gut für das Studium der Immunitätserscheinungen vorbereitet, ging Levaditi ans Werk, wobei ich fortwährend selbst Augenzeuge seiner Untersuchungen sein konnte.

Sogleich nach der Einspritzung einer Cholerakultur in das zirkulierende Blut gut geschützter Meerschweinchen beobachtet man ein auffallendes Verschwinden von Leukocyten aus dem Kreislaufe. Wie bei der Phagolyse in der Peritonealhöhle, bleiben im kreisenden Blute fast nur noch einzelne kleine Lymphocyten übrig. Ueberaus die meisten anderen weißen Blutkörperchen, d. h. die eigentlichen Blutphagocyten, verschwinden aus dem peripherischen Blute. Bei Untersuchung des letzteren findet man noch hier und da Choleravibrionen, welche indessen kein Pfeifferisches Phänomen aufweisen, d. h. welche ihre normale Gestalt vollkommen behalten.

Um das Schicksal der aus dem Kreislaufe verschwundenen Phagocyten zu verfolgen, musste Levaditi Schnitte aus inneren Organen verfertigen und da konnte er sehen, namentlich in den Lungen, dass verschiedenartige Leukocyten ganze Haufen bildeten und unzweideutige Merkmale der Phagolyse an sich trugen. Die letztere offenbarte sich durch Degeneration des Protoplasma und abnorm starke Färbbarkeit

der Kerne. In dieser Weise angegriffene Phagocyten konnten wenig oder gar keine Vibrionen in sich aufnehmen, wurden aber durch ganze Haufen dieser Bakterien umgeben, welche mehr oder weniger vollständig das PFEIFFERsche Phänomen aufwiesen. Hier handelte es sich sicher um eine extracelluläre Abtötung der Choleravibrionen, welche indessen nicht inmitten des Blutplasma, sondern in nächster Nähe der Klumpen von Mikrophagen erfolgte. Der Unterschied dieser Angaben von LEVADITI und die älteren Beobachtungen BORDETS lassen sich ohne Mühe in Einklang bringen. Der letztgenannte Forscher untersuchte ausschließlich das peripherische Blut, in welchem sämtliche freien Vibrionen noch intakt waren, was mit den Wahrnehmungen von LEVADITI durchaus

Fig. 3. Schicksal der Choleravibrionen fünf Minuten nach deren Einspritzung in den Kreislauf eines stark immunisierten Meerschweinchens. *a* freie Vibrionen; *b* in Mikrophagen eingeschlossene, zum Teil in Kügelchen umgewandelte Vibrionen; *c* rote Blutkörperchen. (Nach einem Präparate des H. LEVADITI.)

übereinstimmt. Der letztere zog aber noch in den Bereich seiner Forschungen die inneren Organe, in welchen das PFEIFFERsche Phänomen zwar außerhalb der Phagocyten, aber doch in deren nächster Nähe stattfand.

In diesem Versuche ist es schon leicht sich von der Zusammengehörigkeit der Phagolyse mit der Körnchenumwandlung der Vibrionen zu überzeugen. Wenn man aber durch vorhergehende Einspritzung frischer körperwarmer Bouillon die Phagolyse ganz oder nur teilweise beseitigt, so findet man dementsprechend keine oder nur wenige in Kügelchen umgewandelte Choleravibrionen. Da im Blutstrome die Phagolyse nie so weit geht wie in der Bauchhöhle, so kann man im ersteren beständig eine ergiebige und sehr rasche Phagocytose beobachten (Fig. 3). Wenn man aber die Phagolyse noch verringert oder gar vollständig beseitigt, so wird man eine überraschend rapide und

zahlreiche Aufnahme der Vibrionen durch Phagocyten wahrnehmen*). Dabei ist besonders bemerkenswert, dass eine große Anzahl intracellulärer Vibrionen, welche von Mikrophagen aufgefressen wurden, sich in Körnchen verwandelt haben. Man bezeichnet bisweilen diese Erscheinung als PFEIFFERsches Phänomen im Innern von Phagocyten, wogegen indessen einzuwenden ist, dass das Wesentliche in diesem Phänomen gerade seine extracelluläre Lage ist. Jedenfalls ist es sehr bedeutungsvoll, dass in den Fällen, wo freie im Blutplasma befindliche, und die in Makrophagen aufgenommenen Vibrionen ihre normale Gestalt behalten, nur diejenigen sich in Kügelchen verwandeln, welche von Mikrophagen aufgefressen wurden. Auf diesen Umstand habe ich schon mehrmals als auf eins der wichtigsten Argumente für den Ursprung der Mikrocytase aus Mikrophagen hingewiesen.

Es ist selbstverständlich, dass, wenn man gegenwärtig die Frage über die Lage und den Ursprung der Cytasen wissenschaftlich untersuchen will, es vor allen Dingen notwendig ist die Experimente über das Schicksal der in das Blut immunisierter Tiere eingespritzten Mikrobien zu wiederholen. Das sollte auch ASCHER thun, wenn er sich eine richtige Vorstellung von »Leukocyten als Komplementbildner bei der Cholerainfektion« machen wollte. Nun aber konnte er die Versuche von LEVADITI an immunisierten Meerschweinchen nicht nachmachen, weil man das Einspritzen in die Vena jugularis ausführen musste. Diese Technik ist aber wahrhaftig weder schwer, noch stark eingreifend, zumal wenn man bedenkt, dass Tiere kurze Zeit nach der Einspritzung in die Blutbahn getötet werden müssen. Da aber diese Versuche, welche eine der Hauptbasis für die Lehre vom Nichtvorhandensein freier Mikrocytase im Blutplasma bilden, nicht wiederholt wurden, so ist es klar, dass eine Kritik, welche solche Argumente nicht berücksichtigt, nicht angenommen werden kann.

ASCHER hat seine Aufmerksamkeit anderen Thatsachen gewidmet, welche ebenfalls für die Zugehörigkeit der Mikrocytase zu Mikrophagen angeführt worden waren. Wenn, habe ich früher gesagt, die gegen Choleravibrionen erworbene Immunität auf den freien, in Körperflüssigkeiten gelösten Substanzen, nicht aber auf Phagocytose beruht, so muss die Einführung dieser Mikrobien in die vordere Augenkammer entweder ein Zuströmen wirksamer Stoffe in dieselbe hervorrufen oder, sollte dies nicht der Fall sein, von einer starken Infektion gefolgt werden. Die auf diese Frage gerichteten Untersuchungen ergaben als Resultat, dass bei immunisierten Meerschweinchen in der vorderen Augenkammer kein PFEIFFERsches Phänomen sich bildet, was aber die Immunität durchaus nicht aufhebt, da sehr viele Leukocyten nach den Choleravibrionen in die vordere Augenkammer eindringen und dieselbe dort auffangen und schließlich definitiv abtöten. Diese Thatsache ist sehr oft mit demselben Erfolge wiederholt worden und wurde auch von BORDET durch die direkte Ermittelung bestätigt, da er durch seine Methode leicht

---

*) Diese mehrmals sehr genau festgestellte Thatsache liefert den besten Beweis für die Unrichtigkeit der Angabe von BRISCOE[102], nach welcher die rasche Phagocytose resp. das Ausbleiben der extracellulären Verwandlung in Kügelchen der Choleravibrionen, welche in die Bauchhöhle gut vorbereiteter Meerschweinchen eingespritzt wurden, auf zu geringen Flüssigkeitsgehalt des peritonealen Exsudates zurückgeführt werden muss. Im Blute fehlt es nicht an Plasma und trotzdem bleibt das PFEIFFERsche Phänomen aus, während die Phagocytose mit einer außerordentlichen Schnelligkeit erfolgt.

bestimmen konnte, dass im Augenwasser immunisierter Tiere weder Cytase, noch Fixatoren vorhanden sind. Nun hat ASCHER auch diese Versuchsreihen nicht wiederholt, weil a priori es nicht zu erwarten war, dass in der vorderen Augenkammer große Mengen von Cytasen »bei eigenartigen Zirkulationsverhältnissen« vorkommen könnten und weil »nur geringe Reizungen an dieser Stelle genügen, um eine große Menge Leukocyten anzulocken«. Gerade die Thatsache, dass der Organismus sich so leicht mit diesen Phagocyten gegen Mikrobien schützt (da ja die Immunität nach der Infektion der vorderen Augenkammer bestehen bleibt), spricht für die wichtige Rolle dieser Zellen. Uebrigens ist die Meinung ASCHERS, dass Zirkulationsverhältnisse den Zufluss der Cytasen in die vordere Augenkammer unmöglich machen, nicht richtig. LEVADITI [61] hat noch vor der Publikation ASCHERS durch direkte Versuche nachgewiesen, dass das Augenwasser leicht Cytase enthalten kann, wenn man einige Zeit vorher dieselbe in den Kreislauf desselben Tieres eingeführt hat. Wenn es somit in der vorderen Kammer keine Cytase giebt, so rührt es nur von deren Nichtvorhandensein im Blutplasma her. Die sehr untergeordneten Erscheinungen der Bakteriolyse im Augenwasser außerhalb des Organismus lassen sich auf gleiche Stufe stellen, wie die analogen Vorgänge in der physiologischen Kochsalzlösung und vielen anderen Flüssigkeiten und sind lange nicht mit den Erscheinungen im Blutserum zu vergleichen.

Die Einführung der Choleravibrionen in die Oedemflüssigkeit oder in das subkutane Gewebe von immunisierten Tieren wird ebenfalls nicht vom PFEIFFERschen Phänomen gefolgt, wie ich es bereits seit Jahren nachgewiesen habe. Diese Thatsache ist oftmals bestätigt worden. ASCHER hat die betreffenden Versuche wiederholt und ist zu dem Schlusse gekommen, dass »im Oedem ganz geringfügige« Mengen von Cytasen (Komplementen) vorhanden sind, was er ebenfalls den Zirkulationsverhältnissen zuschreibt, obwohl es von LEVADITI direkt nachgewiesen wurde, dass ins Blut eingespritzte Cytase in die Transsudate übergeht. Auf der andern Seite hat CANTACUZÈNE [118] nachgewiesen, dass es genügt unter die Haut eine Anzahl beschädigter Leukocyten einzuführen, um das PFEIFFERsche Phänomen sehr ausgesprochen zu erhalten. Was dagegen die Verhältnisse im Unterhautgewebe immunisierter Meerschweinchen, denen man keine fertigen Leukocyten vorher eingeführt hat, betrifft, so ist es bereits von vielen Forschern einstimmig festgestellt worden, dass dabei keine extracelluläre Abtötung, sondern eine sehr starke Phagocytase zustande kommt. ASCHER weicht von mir auch in dieser Beziehung ab, indessen gesteht er selbst, dass unter der Haut die Verwandlung in Körnchen langsam und in geringem Maße erfolgt, da er nach 5 und sogar nach circa 24 Stunden noch nicht transformierte Vibrionen auffand. Wenn es ihm nicht gelingen wollte eine ergiebige Phagocytose zu beobachten, so ist dieses negative Resultat nicht im geringsten imstande, die von mehreren Forschern oft wahrgenommene starke Aufnahme der Vibrionen durch Leukocyten zu widerlegen. Diese Thatsache ist zu sicher festgestellt worden, um durch einige missglückte Versuche in Zweifel gesetzt zu werden.

Die für Choleravibrionen konstatierten Ergebnisse sind von mir und einigen meiner Schüler auch auf andere Vibrionen ausgedehnt worden. So konnte ich ([122]) nachweisen, dass der Untergang der Vibrionen von GAMALEIA (Vibrio Metchnikovii) im Organismus immunisierter Meerschweinchen das Werk von Phagocyten ist. SANARELLI [123] hat darüber

weitere Feststellungen gemacht. Aehnliche Resultate sind von Mesnil[124] bei Untersuchung der Vibrionen von Massaua erhalten worden. Wenn die Vibrionen nicht extracellulär durch bei Phagolyse ausgeschiedene Mikrocytase abgetötet werden, so gehen sie im Innern der Phagocyten zu Grunde. Der letztere Fall bildet die allgemeine Regel, welche auch für die vordere Augenkammer und für Transsudate ihre Giltigkeit bewahrt.

Nun wissen wir seit den Untersuchungen von Bordet, dass Vibrionen bei immunisierten Tieren durch Cytase abgetötet werden, welche indessen der Hilfe von einer anderen Substanz bedürfen, die wir als Fixator bezeichnet haben. Bei gegen Cholera geschützten Tieren handelt es sich um einen Cholerafixator. Es ist eine lösliche Substanz, welche sich nicht nur innerhalb der Zellen, sondern auch in den Körpersäften befindet. Sie kann in der Oedemflüssigkeit, im Plasma der Exsudate und des Blutes leicht nachgewiesen werden, so dass es keinem Zweifel unterworfen werden kann, dass sie einen Teil der Körpersäfte bildet. Der Cholerafixator, wie die Fixatoren überhaupt, ist hitzebeständiger als die Cytasen und unterscheidet sich in mancher anderen Beziehung von den letzteren.

Der Cholerafixator hat eine große Affinität zu Vibrionen, mit welchen er sich bindet, und obwohl er eine große Rolle in der Verteidigung des Organismus spielt, so ist er doch nicht imstande Choleravibrionen zu beschädigen. Es ist genügend bekannt, dass mit dem spezifischen Fixator durchtränkte Vibrionen leben und sich vervielfältigen können. Sie sind auch imstande normalen Tieren tödliche Krankheit zu geben. Da der Cholerafixator aber eine notwendige Bedingung für die Wirkung der Mikrocytase darstellt, so muss man ihm eine große Bedeutung vindizieren. Man könnte die Wirkung verschiedener Faktoren bei der Choleraimmunität in der Weise formulieren, dass man den ersten Impuls in der Durchtränkung des Fixators erblickte, welchem dann in zweiter Linie die Verwandlung in Körnchen, resp. das Abtöten der Vibrionen durch Mikrocytase außerhalb oder innerhalb der Phagocyten folgte. So ist die Sache auch wirklich oft aufgefasst worden.

Nun ist es möglich sich durch direkte Ermittelungen von der relativen Bedeutung des in Körpersäften kreisenden Fixators und der an Phagocyten gebundenen Mikrocytase zu überzeugen. Es ist oft beobachtet worden, dass stark gegen Choleravibrionen immunisierte Tiere doch an Choleraperitonitis sterben können und dies zu einer Zeit, als ihre Körpersäfte eine reichliche Menge spezifischen Fixators enthalten. Diese Thatsache ist auch von Pfeiffer[125] wahrgenommen worden, welcher sah, dass einige seiner hochimmunisierten Meerschweinchen nach einer Einverleibung von Choleravibrionen starben, wobei in ihren Säften diese Bakterien zahlreich waren, trotzdem dass das Blutserum derselben Tiere eine starke schützende Wirkung bei normalen Meerschweinchen offenbarte. Daraus ist zu schließen, dass das reichliche Vorhandensein vom Fixator noch nicht genügt, um Tieren Immunität zu sichern.

Auf der anderen Seite wissen wir zur Genüge, dass das Fehlen des spezifischen Fixators in Körpersäften die Phagocytose nicht hindert und die Immunität nicht aufhebt. Wir haben schon oben hervorgehoben, dass das Augenwasser immunisierter Tiere gewöhnlich frei vom Fixator ist. Diese Thatsache ist von Bordet[196] durch direkte Versuche bezüglich der gegen Choleravibrionen immunisierten Meerschweinchen ermittelt worden. Nun ist dieses Fehlen nicht imstande, eine reichliche

Einwanderung der Leukocyten in die mit Choleravibrionen infizierte vordere Augenhöhle, resp. das Auffressen und die intraphagocytäre Abtötung dieser Mikrobien zu verhindern.

Drehen wir den Versuch in der Weise um, dass wir die Phagocytose auf einige Zeit unmöglich machen oder nur verlangsamen, ohne die Wirkung des in Körpersäften kreisenden Fixators zu berühren, so wird die Immunität aufgehoben und gut immunisierte Tiere sterben an Choleraperitonitis. Diese Thatsache ist durch genaue in meinem Laboratorium von CANTACUZÈNE[118] ausgeführte Experimente festgestellt. Er hat zunächst nachgewiesen, dass die Einspritzung der Opiumtinktur eine Narkose der Meerschweinchen und zugleich die Unbeweglichkeit der Leukocyten zur Folge hat. Darauf konstatierte er, dass gut immunisierte Meerschweinchen, welche dem Einflusse des Opiums ausgesetzt und mit Choleravibrionen infiziert wurden, an allgemeiner Infektion, resp. Intoxikation zu Grunde gingen. Bei diesen narkotisierten Tieren fand sowohl die Erweiterung der Blutgefäße, als eine ausgesprochene Hyperleukocytose des Blutes statt. Aber die Diapedese weißer Blutkörperchen erfolgte nicht während einiger Stunden nach der Darreichung der Opiumtinktur. Die kurze Periode der Untätigkeit der Phagocytose bei Meerschweinchen, deren Säfte reichliche Mengen Fixators enthielten, genügte schon, damit die Vibrionen sich vermehrten und Oberhand gewannen. Aus ihrem Schlafe aufgeweckt, fangen nun die Phagocyten an, die sehr zahlreichen Choleravibrionen aufzufressen; sie können auch das Leben der Tiere etwas verlängern, sind aber nicht mehr imstande, den Tod zu verhindern.

Es muss somit angenommen werden, dass in den Fällen, wo stark immunisierte Tiere, trotz des reichlichen Vorhandenseins vom Fixator, doch zu Grunde gehen, dies geschieht durch das Ausbleiben oder die Unvollständigkeit der Phagocytose. Der letzteren muss folglich eine ganz hervorragende Bedeutung bei der erworbenen Immunität gegenüber Choleravibrionen zugeschrieben werden.

Da aber die Rolle des Cholerafixators, obwohl er allein nicht genügt um die Immunität zu sichern, doch eine sehr bedeutende ist, so muss die Frage aufgeworfen werden, in welcher Beziehung dieser Faktor zu zelligen Elementen überhaupt und zu Phagocyten insbesondere steht. Dass der Cholerafixator, wie die Fixatoren überhaupt, zelligen Ursprungs ist, darüber konnte man natürlich keinen Zweifel haben. Mit dem Studium dieser Fragen beschäftigt, haben PFEIFFER & MARX[127] die wichtige Thatsache entdeckt, dass der Cholerafixator von blutbildenden Organen erzeugt wird. Um dies festzustellen, haben sie Kaninchen durch Hitze abgetötete Cholerakulturen subkutan eingeführt und daraufhin die schützende Wirkung des Blutes, resp. der Extrakte verschiedener Organe genau bestimmt. Da die Leukocytenschichte des Blutes, sowie die aus Peritonealexsudaten entnommenen weißen Blutkörperchen keinen nennenswerten präventiven Einfluss aufwiesen, so glauben PFEIFFER & MARX, dass diese Zellen an der Bildung der präventiven Substanz nicht beteiligt sind. Dagegen konnten sie feststellen, dass der Milzextrakt ihrer Tiere, zur Zeit als das Blutserum noch keine präventive Wirkung besitzt, imstande ist, frische Tiere gegen Choleraperitonitis zu schützen. Aus dieser Thatsache schließen PFEIFFER & MARX, dass die Milz das Hauptcentrum der Bildung des schützenden Antikörpers darstellt. Um diese Annahme zu prüfen, haben diese Autoren entmilzte Kaninchen mit abgetöteten Cholerakulturen behandelt. Da aber bei denselben das Blut-

serum eine ebensolche schützende Wirkung wie dasjenige der nicht entmilzten Tiere besaß, so kamen Pfeiffer & Marx zu dem Schluss, dass Lymphganglien und das Knochenmark ebenfalls zur Erzeugung des Choleraantikörpers dienen können. Sie formulieren ihre Ansicht in der Weise, dass sie die Bildung dieser schützenden Substanz den blutbildenden Organen zuschreiben.

Fast zu gleicher Zeit hat Wassermann mit Takaki [128] nachgewiesen, dass die präventive Substanz des Blutserums, welche frische Tiere gegen Infektion mit Typhusbacillus schützt, ihre Entstehung dem Knochenmarke, der Milz, den Lymphdrüsen und dem Thymus verdankt. Andere daraufhin untersuchte Organe haben sich dagegen in dieser Beziehung als vollkommen unwirksam bewiesen.

Deutsch [129] hat in meinem Laboratorium diese Versuche wiederholt und konnte leicht bestätigen, dass die Milz das Hauptcentrum der Bildung des Typhusantikörpers repräsentiert. Bei entmilzten Tieren konnte er, ebenso wie Pfeiffer & Marx, schützendes Blutserum erhalten, wobei das Knochenmark die größte Menge des Antikörpers lieferte. Nur in den Fällen, wenn Tiere nicht vor der Einführung der Thyphusbazillen, sondern einige (3—5) Tage nachher entmilzt wurden, erwies sich die Quantität der schützenden Substanz als viel geringer.

Die Gesamtsumme der Erscheinungen, welche die Ausscheidung des präventiven Antikörpers einleiten, muss derart gedeutet werden, dass Mikrobien bald nach ihrer Einführung in den tierischen Organismus von Phagocyten aufgefressen und daraufhin größtenteils in die Milz, zum Teil aber auch in andere phagocytäre Organe transportiert werden. Bei entmilzten Thieren wandern die mit Mikrobien beladenen Phagocyten in andere phagocytäre Herde (Lymphdrüsen, Knochenmark u. dergl.) ein. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass es nicht die ständigen Elemente dieser Organe, sondern die in dieselben eingewanderten Leukocyten (zum größten Teil Mikrophagen) sind, welche die schützenden Substanzen erzeugen.

In seiner bereits citierten, im Laboratorium Pfeiffers ausgeführten Arbeit bestreitet Ascher diese Annahme, indem er die Leukocyten als durchaus ausgeschlossen von der Antikörpererzeugung betrachtet. Nun hat er aber die Thatsache nicht berücksichtigt, dass die blutbildenden Organe, welche diese Stoffe liefern, große Ansammlungen von Leukocyten enthalten und namentlich außer Auge gelassen, dass die Milz in der Periode der Antikörperbildung eine große Menge eingewanderter Leukocyten enthält. Die letztere Thatsache ist in meinem Laboratorium von Marino (in einer noch nicht veröffentlichten Arbeit) für Kaninchen bestätigt worden, welche nach dem Vorgange von Pfeiffer & Marx mit abgetöteten Cholerakulturen subkutan behandelt wurden. Es wird demnach um so wahrscheinlicher, dass gerade Phagocyten, welche Mikrobien auffressen und daraufhin in die Milz und andere blutbildenden Organe einwandern, es sind, welche die präventive Substanz absondern.

Es lässt sich leicht nachweisen, dass Fixatoren wirklich eine Ausscheidung der Phagocyten darstellen. Die beste Stütze für diese Annahme ist durch die Versuche von Pfeiffer & Marx selbst geliefert. Diese Forscher haben festgestellt, dass Milzextrakte ihrer gegen Cholerainfektion geschützten Kaninchen Choleravibrionen zu einer Zeit in Körnchen verwandeln, als das Blutserum noch nicht imstande ist, das Pfeiffersche Phänomen auszulösen. Da aber diese Kügelchenbildung das beste Zeichen vom Vorhandensein des spezifischen Fixators ist, so

ist es unzweifelhaft, dass der letztere in der Milz gebildet wird und zwar höchst wahrscheinlich aus dorthin eingewanderten Leukocyten.

Eine ganze Reihe genau festgestellter Ergebnisse führt uns zu folgender Auffassung der Rolle der Phagocyten bei der gegen Mikrobien erworbenen Immunität. Diese empfindlichen und mit beweglichem Protoplasma versehenen Elemente wenden sich mit großer Schnelligkeit nach den Orten, wo Mikrobien in den Organismus auf irgend welchem Wege gelangt sind. Nach deren Auffressen werden sie in den weitaus meisten Fällen intracellulär verdaut, wobei zwei Enzyme thätig werden: die Mikrocytase, das definitiv verdauende Ferment, und die Fixatoren, welche diese Verdauung in irgend welcher Weise vorbereiten. Von diesen beiden Enzymen zeigt die Mikrocytase insofern konstantere Verhältnisse, als dieselbe viel inniger mit dem Phagocytenleibe verbunden bleibt und auch in ihrer Quantität nur wenig wechselt. Es ist zuerst von Bordet [126] nachgewiesen worden, dass die Menge der Alexine in den Blutseris normaler und gegen Choleravibrionen immunisierter Tiere ungefähr die gleiche ist. Die Fixatoren zeichnen sich dagegen durch die Leichtigkeit, mit welcher sie die sie bildenden Phagocyten verlassen und in die Körpersäfte übergehen, und auch durch deren sehr starke Produktion bei immunisierten Tieren aus. Während es im Blutserum normaler Tiere nur in einzelnen Fällen gelingt deutlich auf Mikrobien wirkende Fixatoren zu finden, ist nichts leichter, als dieselben in den Körperflüssigkeiten geschützter Tiere nachzuweisen.

Es ist nicht schwer zu begreifen, dass die Zellentätigkeit bei erworbener Immunität eine erhöhte ist. Sie offenbart sich in der größeren Reaktionsfähigkeit derjenigen Elemente, welche im Kampfe gegen Mikrobien die Hauptrolle spielen. Bei Infektionskrankheiten sind es nun die Phagocyten, welche bei der erworbenen Immunität anstatt vor Mikrobien zu fliehen sich denselben nähern und sie schnell abtöten, indem sie eine große Menge Fixatoren erzeugen, welche den bakterientötenden Cytasen den Weg ebnen.

Die in den vorhergehenden Zeilen zusammengefassten Resultate sind auf Grund der Betrachtung von zwei extremen Beispielen erworbener Immunität gewonnen worden. Auf der einen Seite haben wir die Immunität gegenüber Milzbrandbazillen, auf der andern — diejenige gegenüber Choleravibrionen berücksichtigt. Die erstere zeichnet sich durch Mangel, die zweite dagegen durch Ueberfluss freier Fixatoren aus. Weitaus die meisten anderen Beispiele erworbener Immunität lassen sich ohne Zwang zwischen die beiden Extreme einschieben. Während die Immunität gegenüber einigen Bakterien, wie z. B. gegenüber Streptokokken, Schweinerotlauf- und Pyocyaneusbazillen sich enger an die Milzbrandimmunität anschließt, lässt sich die Immunität gegenüber einigen anderen Mikrobien, wie z. B. gegenüber Typhusbacillus, in eine innigere Beziehung zu derjenigen gegenüber Choleravibrionen stellen. Es ist nicht nötig, hier in die Details dieser Beispiele einzugehen. Nur müssen wir hervorheben, dass das typische Pfeiffersche Phänomen nur bei Cholera- und einigen analogen Vibrionen zu beobachten ist. Selbst in dieser Gruppe giebt es Repräsentanten, welche sich in dieser Beziehung abweichend verhalten. So verwandelt sich der Vibrio Gamaleïa nur wenig oder gar nicht in Kügelchen. Bei Typhus- und Colibazillen ist eine solche Verwandlung ebenfalls unvollständig; bei sämtlichen anderen daraufhin untersuchten Bazillen fehlt sie dagegen mehr oder weniger vollkommen. Die Phagocytose lässt sich dagegen

in sämtlichen Fällen feststellen, auch in solchen, wo das Pfeiffersche Phänomen am stärksten ausgesprochen ist. Wenn die Peritonealflüssigkeit eingeimpfter Tiere nur freie Kügelchen aufweist, braucht man nur das Tier zu opfern und die Peritonealwandungen zu untersuchen, um, nach den Ergebnissen von Max Gruber[130] und Cantacuzène[118], sofort eine starke Phagocytose wahrzunehmen.

Es ist einigemal versucht worden nachzuweisen, dass die Reaktion seitens der Phagocyten nur dann möglich ist, wenn pathogene Mikrobien vorher durch rein humorale Einflüsse in Klümpchen zusammengeballt, agglutiniert oder wenigstens in ihrer Beweglichkeit geschädigt werden. Es ist nicht zu leugnen, dass in den Flüssigkeiten von Tieren, welche eine antibakterielle Immunität erworben haben, in der Regel solche Agglutinine vorkommen. Max Gruber[130] glaubte sogar, dass diese Substanzen nichts anderes sind, als immunisierende Stoffe, oder Fixatoren, deren Einwirkung eine unumgängliche Vorbedingung für die Thätigkeit der baktericiden Substanzen (Alexine) darstellt. Wir brauchen hier nicht näher in dieses Thema einzugehen, zumal dasselbe in einem anderen Abschnitte dieses Handbuches ausführlich behandelt wird, und begnügen uns nur mit der Bemerkung, dass die Rolle der Agglutination von Mikrobien in der erworbenen Immunität nur eine ganz untergeordnete ist. Seit mehr als zehn Jahren haben wir bereits den Nachweis geliefert[131], dass es Fälle giebt, wo es bei immunisierten Tieren zu keiner Agglutination der bezüglichen Infektionserreger kommt und wo trotzdem die Körpersäfte eine ausgesprochene Präventivwirkung ausüben. Gegenwärtig wird es wohl allgemein angenommen, dass Agglutinine und Fixatoren zwei verschiedene Substanzgruppen darstellen, wie es noch kürzlich von A. Wassermann für Bacillus pyocyaneus festgestellt worden ist.

Es ist möglich, dass unbeweglich gemachte und zu Haufen vereinigte Bakterien leichter von Phagocyten aufgenommen werden, indessen bildet dieser Umstand keine notwendige Vorbedingung für das Auffressen, resp. Verdauen der Mikrobien im Innern der Zellen. Auch muss es betont werden, dass in einigen Fällen, wie z. B. bei gegen Choleravibrio immunisierten Pferden, die Exsudatflüssigkeit nur dann imstande ist diese Bakterien zu agglutinieren, wenn dieselbe außerhalb des Organismus der Einwirkung des Sauerstoffes ausgesetzt worden war. Diese Thatsache ist mit Sicherheit von Salimbeni[117] festgestellt worden.

Man glaubte ferner, dass bei der erworbenen Immunität die Phagocytose nur durch ein vorhergehendes Unschädlichmachen der Toxine ermöglicht wird. Nach der Entdeckung des antitoxischen Vermögens des Blutserums immunisierter Tiere durch von Behring und Kitasato schien es sehr wahrscheinlich, dass pathogene Bakterien im Tierkörper zuerst ihrer Toxine beraubt werden. Ihrer Hauptwaffe verlustig geworden, verfallen diese Mikrobien ohne Mühe den Angriffen seitens der Phagocyten. Eine ganze Reihe genau festgestellter Thatsachen zeigte indessen bald, dass diese Hypothese unrichtig ist. Die Körpersäfte solcher Tiere, welche gegen Infektion mit Bakterien eine solide Immunität erworben haben, zeichnen sich durch Mangel irgend welcher antitoxischen Kraft aus, wie ich es für den Coccobacillus der Pneumoenteritis der Schweine nachgewiesen habe[131]. Mit dieser Thatsache steht diese andere in vollkommenem Einklange, dass gegen lebende Bakterien immunisierte Tiere eine hohe Empfindlichkeit für entsprechende Toxine aufweisen. Von Charrin & Gamaleïa[133] zuerst festgestellt, wurde dieses

an sich paradox klingende Factum namentlich durch ausführliche und genaue Versuche von R. PFEIFFER an Choleravibrionen bestätigt.

Es muss somit angenommen werden, dass die Immunität, welche gegen lebende Bakterien erworben wurde, durchaus nicht auf einer antitoxischen Kraft der Körperflüssigkeiten beruht.

Die einzige Erscheinung, welche bei dieser Art der Immunität ganz konstant vorkommt, ist die erhöhte Phagocytose, wie es durch eine große Reihe genau festgestellter Thatsachen dokumentiert wurde. Man mag irgend eine Bakterienart nehmen, welcher gegenüber der Organismus immunisiert werden kann; in keinem einzigen Falle wird die Phagocytose ausbleiben. Selbst bei gegenüber tierischen Mikrobien immunisierten Tieren, wie z. B. bei der erworbenen Immunität gegenüber Trypanosomen. wie es aus den genauen Feststellungen von LAVERAN & MESNIL[89] hervorgeht, werden diese Geißelinfusorien durch Phagocyten aufgefressen.

Es wird nicht mehr bestritten, dass es bei der erworbenen Immunität gegen Mikrobien sich um eine Erhöhung der cellulären Reaktionsthätigkeit handelt. Lebende Zellelemente, unter dem Einflusse der Schutzimpfungen, erlangen die Fähigkeit mit großer Energie ihre Funktionen auszuüben. Es wird auch kaum mehr bezweifelt, dass es Phagocyten sind, welche dabei wirksam sind. Die Thatsache, dass sogar die in Körperflüssigkeiten kreisenden Fixatoren ein Ausscheidungsprodukt phagocytärer Organe darstellen, hat für diese Ansicht eine neue Stütze geliefert. Nun wollte man Auskunft darüber haben, ob bei der erworbenen Immunität gegen Mikrobien nicht nur die exkretorische, sondern auch die phagocytäre Rolle lebender Zellen namhaft erhöht wird. DENYS & LECLEF[134] glaubten diese schwierige und delikate Frage durch ihre Untersuchungen an gegen Streptokokken immunisierten Tieren in negativem Sinne entscheiden zu können. Sie beobachteten die Wirksamkeit der Leukocyten solcher Tiere außerhalb des Organismus und sahen dabei, dass sie nur in Gegenwart immunen Serums gierig Streptokokken auffraßen. Sobald sie in normales Blutserum gebracht wurden, hörte die Phagocytose so gut wie gänzlich auf.

Bekanntlich wird die Phagocytose unter den künstlichen Bedingungen außerhalb des Organismus so sehr modifiziert, dass bindende Schlüsse daraus unmöglich gezogen werden dürften. Viel sicherer sind die Thatsachen, welche man im lebenden Organismus wahrnimmt. Nun giebt es Beispiele genug, wo immunisierte Tiere eine nur schwache oder sogar gar keine schützende Wirkung ihrer Flüssigkeiten aufweisen, wogegen die Phagocytose sehr deutlich erhöht wird.

Um sich in dieser wichtigen Frage genauer zu unterrichten, wird man kaum besser thun, als diejenigen Fälle erworbener Immunität zu berücksichtigen, welche nicht auf Einführung spezifischer Mikrobien, resp. deren Produkte, sondern auf indifferente Flüssigkeiten, wie physiologische Kochsalzlösung oder Bouillon, erfolgen.

KLEIN[135] war es, welcher zuerst darauf hinwies, dass man Meerschweinchen gegen Choleraperitonitis nicht nur mit Choleravibrionen, sondern auch mit beliebigen anderen Mikrobien (Vibrio Finkler und Prior u. s. w.) schützen kann. ISSAEFF[136] hat darauf, unter PFEIFFERS Leitung, diese Frage in Angriff genommen. Er konnte nicht nur die Angaben von KLEIN bestätigen, sondern ihnen noch andere wichtige Thatsachen beifügen. Eine 24 Stunden vor der Infektion mit Choleravibrionen vorgenommene Tuberkulineinspritzung verleiht Meerschweinchen

einen mehrere Tage dauernden Schutz. Eine ähnliche, obwohl etwas schwächere präventive Wirkung wird durch Einspritzungen von Nukleïnlösung (2 %), von normalem Menschenserum, Bouillon, Urin und physiologischer Kochsalzlösung erzielt.

Es ist unmöglich anzunehmen, dass diese Flüssigkeiten irgend einen schädlichen Einfluss auf die Bakterien ausüben könnten. Im Gegenteil, die Bouillon stellt sogar einen sehr guten Nährboden für diese Mikrobien dar. Eine antitoxische Wirkung muss ebenfalls ausgeschlossen werden. Der schützende Effekt der genannten Flüssigkeiten beruht vielmehr auf der Steigerung der Phagocytose. Die präventiven Einspritzungen haben eine sehr starke Leukocyteneinwanderung in die Bauchhöhle zur Folge, wobei gerade die polymorphkernigen Mikrophagen die Hauptrolle spielen. Sobald diese Zellen in Berührung mit eingeführten Bakterien gelangen, werden die letzteren gierig aufgenommen und intracellulär verdaut. Issaeff hat festgestellt, dass dabei »die Schnelligkeit des Vibrionenvernichtungsprozesses im Organismus eine außerordentliche ist. Schon gleich nach der Injektion beobachten wir eine stark ausgesprochene Phagocytosis. Die Mikrobenzahl ist eine enorme, die der Leukocyten ebenfalls. Die letzteren sind mit Bazillen überfüllt.« (l. c. S. 324.)

Zweifellos sind diese Beispiele erworbener Immunität ausschließlich das Werk der Phagocyten, wie es übrigens auch allgemein anerkannt wird. Die Resultate Issaeffs sind auch mehrmals bestätigt und auf andere Bakterien erweitert worden. So konnte Funk [137] dieselben Erscheinungen nach der Einführung von Typhusbazillen in die Bauchhöhle mit verschiedenen Flüssigkeiten vorbereiteter Meerschweinchen wahrnehmen. Bordet [138] hat dasselbe bei der Streptokokkeninfektion und ich [59] bei der Einspritzung von Pestbazillen beobachtet.

Ohne die phagocytäre Ursache dieser Art der Widerstandsfähigkeit des Organismus anzuzweifeln, glaubt Pfeiffer, dass es sich in diesen Fällen nicht um echte Immunität, sondern um Erscheinungen der Resistenz handelt. Die Terminologie hat in dieser Angelegenheit indessen keine prinzipielle Bedeutung. Die Wahrheit ist einfach die, dass ein im Grunde empfänglicher Organismus durch eine erhöhte Phagocytenthätigkeit vor einer tödlichen Krankheit mit Sicherheit geschützt werden kann.

Unter den Flüssigkeiten, welche einen solchen Einfluss auszuüben im stande sind spielen normale Sera eine hervorragende Rolle. Jedes normale Serum, hat eine mehr oder weniger ausgesprochene Schutzwirkung; nur ist die letztere nicht spezifisch und bedarf stets verhältnismäßig großer Mengen Flüssigkeit (0,5—1 ccm). Spezifische Sera üben dagegen schon eine starke Wirkung aus, wenn sie in viel geringerer Quantität präventiv eingespritzt werden. Dabei kann man ganz ähnliche Erscheinungen im Organismus wahrnehmen. Solche Sera wirken ebenfalls sehr stimulierend auf die Phagocytenreaktion; daneben aber üben sie auch einen unmittelbaren Einfluss auf pathogene Bakterien aus, welche sich mit spezifischen Fixatoren (oder Ambozeptoren) beladen und in der großen Mehrzahl der Fälle auch zu Haufen agglutiniert werden. Solche Mikrobien können bisweilen ihre volle Beweglichkeit bewahren und sich auch in normaler Weise vermehren; sie behalten auch ihre ursprüngliche Virulenz. Trotzdem verfallen sie der Fressthätigkeit der Leukocyten, in deren Innerm sie definitiv vernichtet werden. Manche spezifischen Sera sind auch mehr oder weniger baktericid, wobei die Cytasen (Alexine oder Komplemente) diese mikrobientötende Wirkung ausüben. Aber auch in solchen Fällen erfüllen die Phagocyten eine

bedeutende Rolle, wie aus Untersuchungen über den Einfluss der Narkose deutlich hervorgeht. CANTACUZÈNE[118] injizierte Meerschweinchen, welche vorher mit einer nicht tödlichen Menge Opiumtinktur behandelt wurden, Choleravibrionen und spezifisches antibakterielles Serum. Unter dem Einflusse des letzteren verwandelten sich die Vibrionen binnen kurzem in Körnchen, wovon viele zu Grunde gingen. Die, infolge der narkotischen Wirkung des Opiums, verzögerte Leukocytose genügte aber, um Vibrionen Ueberhand zu verschaffen. Dieselben entzogen sich der Phagocytose, vermehrten sich in der Bauchhöhlenflüssigkeit und verursachten den tödlichen Ausgang bei Meerschweinchen. Aehnliche Resultate wurden von GEORGIEWSKY[139] in Bezug auf die Bazillen des blauen Eiters erhalten. Mit Opiumtinktur vorbehandelte Meerschweinchen gingen regelmäßig zu Grunde, trotz der Einspritzung spezifischen Serums, welches vollkommen genügte, um normale Tiere derselben Species vor der Pyocyaneusinfektion zu schützen.

Aus diesen Versuchen geht es mit Deutlichkeit hervor, dass der direkte Einfluss der im spezifischen Serum vorhandenen Substanzen allein nicht genügt, um dem Organismus erworbene Immunität zu verschaffen. Dazu gehört noch die Beihilfe der Phagocyten. Theoretisch ist es denkbar, dass sehr stark baktericide Sera für sich allein imstande sein könnten sämtliche Bakterien sofort abzutöten, ohne irgend einer Mitwirkung des Organismus zu bedürfen. Nur solche Fälle könnte man als wirklich passive Immunität bezeichnen. In der Wirklichkeit aber ist dieses Ideal nicht erreicht worden, so dass die bekannten Beispiele erworbener Immunität, welche durch spezifische Sera erzielt wurden, auf kumulativer Wirkung eingespritzter Antikörper und lebender Reaktionskräfte des Organismus beruhen.

Es darf nicht außer acht gelassen werden, dass in den Fällen, wo das spezifische Serum seine bakterientötende Wirkung offenbart, die letztere auf Cytase zurückgeführt werden muss, so dass in den idealen Beispielen, wo die durch Serum erzielte Immunität ausschließlich als passiv bezeichnet werden muss, die Widerstandsfähigkeit des Organismus nicht durch eigene Phagocyten, sondern durch die phagocytären Produkte anderer Individuen verursacht wird.

Die große Bedeutung der Phagocytose erhellt nicht nur aus der näheren Betrachtung der erworbenen Immunität gegenüber Bakterien, sondern ebenfalls aus der genaueren Analyse der künstlichen Widerstandsfähigkeit gegen Gifte. Das beste in dieser Beziehung bekannte Beispiel liefert uns die gegen Arsentrisulfid durch BESREDKA[140] erzielte Immunität bei Meerschweinchen. Die Einspritzung der orangefarbenen Krystalle dieses schwerlöslichen Salzes in die Bauchhöhle der Meerschweinchen ruft eine starke Leukocytenwanderung hervor. Die Makrophagen des Peritoneums bemächtigen sich des Arsentrisulfids, welches schließlich intracellulär aufgelöst und aus dem Organismus weggeschafft wird. Werden größere Mengen dieses Salzes eingeführt, dann wird die Phagocytose ungenügend und die Tiere gehen unrettbar zu Grunde. Um diesen fatalen Ausgang zu verhindern, genügt es, durch Vorbehandlung der Meerschweinchen, die Menge der Makrophagen in der Bauchhöhle zu vergrößern. Unter solchen Bedingungen werden die sonst tödlichen Dosen des Arsentrisulfids leicht vertragen, wobei die Krystalle von Phagocyten aufgenommen und unschädlich gemacht werden. Dass dabei wirklich den Phagocyten die entscheidende Rolle zukommt, erhellt aus der Thatsache, dass eine sonst nicht tödliche Dosis des Arsentri-

sulfids, wenn die Krystalle vor Phagocyten durch Schilfrohrsäckchen geschützt werden, Meerschweinchen zu Grunde richten.

Es leuchtet von selbst ein, dass die verteidigende Wirkung der Phagocyten den Giftstoffen gegenüber sich nicht nur dann offenbart, wenn die letzteren in solider Form eingeführt werden. Auch in Lösung befindliche Gifte können von Phagocyten unschädlich gemacht werden. Nur handelt es sich in solchen Fällen nicht um eine Phagocytose im engeren Sinne des Wortes, welches für die Aufnahme fester Körper durch lebende amöboïde Zellen gebraucht wird. Aus diesem Grunde können wir hier nicht näher auf die Betrachtung dieser Erscheinungen eingehen.

VI. Phagocytose bei der Entzündung und bei Heilung von Infektionskrankheiten.

In jedem Falle sowohl der natürlichen, als der natürlich oder künstlich erworbenen Immunität antwortet der Organismus auf die Einführung pathogener Keime durch eine mehr oder weniger ausgesprochene entzündliche Reaktion. In den meisten Fällen ist die Hyperämie der Gefäße dabei wenig ausgesprochen, die Diapedese weißer Blutkörperchen tritt dagegen ganz in den Vordergrund. Je stärker der Immunitätsgrad ist, desto weniger treten die allgemeinen Entzündungserscheinungen auf, desto leichter und schneller erfolgt aber der Austritt der Leukocyten.

Aus der Gesamtsumme der bei der Immunität erfolgenden Vorgänge gelangt man leicht zu dem Schlusse, dass die Entzündung der wesentlichste Hebel ist, welcher die Immunität des Organismus verursacht. Es kann auch bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse keinem Zweifel unterliegen, dass die Entzündung eine vorteilhafte Einrichtung des Organismus repräsentiert. Diese Ansicht hat sich langsam Bahn gebrochen und wird, trotz den gegen dieselbe noch immer laut werdenden Einwänden, wohl von den meisten Pathologen gebilligt.

Aeltere Anschauungen, nach welchen die Entzündung als eine abnorme Störung der Ernährung der Gewebe aufgefasst wurde, können nicht mehr aufrechterhalten werden. In den letzten Jahren haben mehrere Autoren der Entzündung eine wissenschaftliche Definition zu geben versucht, ohne auf den Grund der Erscheinungen einzugehen. So hat Lubarsch [141] die Entzündung als »die Kombination von Gewebsalterationen mit pathologischen Flüssigkeits- und Zellexsudationen und Zellwucherungen, sofern sie als selbständige Erkrankung in die Erscheinung treten«, bezeichnet. In dieser Definition ist nur das rein äußerliche Bild der Entzündungsvorgänge getroffen, ohne genügende Rücksicht auf deren Ursache und Verlauf. In seiner Uebersicht über die Entwickelung der Entzündungslehre im neunzehnten Jahrhundert hat Ponfick [142] eine andere Definition vorgeschlagen, welche durch dieselben Mängel leidet. Nach ihm ist die Entzündung »eine Störung, welche hervorgerufen durch eine Erschütterung des Gewebsgleichgewichts, eingeleitet mit einer Alteration der Gefäßwandungen, in einer Ausschwitzung sowohl flüssiger, wie geformter Blutbestandteile besteht, regelmäßig von formativen, häufig zugleich von degenerativen Wandlungen an den Zellen des Grundgewebes begleitet wird«.

Nach der ursprünglichen Bestimmung von Cornil und Ranvier besteht die Entzündung in einer »Reihe von in Geweben oder Organen

beobachteten Vorgängen, welche eine Analogie mit solchen aufweisen, die künstlich in denselben Teilen durch Wirkung physikalischer, chemischer oder parasitärer Agentien hervorgerufen werden können«. Dieser, an sich sehr wenig präcisen Definition hat in der letzten Zeit CORNIL[143] die Angabe hinzugefügt, »dass die Entzündung einen Reaktionsmodus und eine Abwehr seitens der Zellen in Gegenwart von physikalischen, chemischen oder parasitären Reizen darstellt«.

Es scheint uns viel besser, anstatt sich mit der Bezeichnung äußerlicher Erscheinungen zu begnügen, direkt auf den tieferen Grund der Entzündungsvorgänge einzugehen. Es ist doch sicher festgestellt, dass die Einführung von verschiedenartigsten Reizen in das Blut oder in die Gewebe eine entzündliche Reaktion notwendig zur Folge hat. Dieselbe ist in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle von einer ergiebigen Phagocytenmigration begleitet. Wenn der Entzündungsreiz aseptisch ist, indem er aus Elementen des eigenen Organismus besteht, so ist der Hauptvorgang der Reaktion in dem Auffressen der Zellen durch Phagocyten enthalten. Wenn die Entzündung dagegen durch fremde Eindringlinge, wie Mikrobien oder größere Parasiten, hervorgerufen wird, so wird sie septisch und besteht in der Hauptsache ebenfalls in dem Auffressen der von außen hergekommenen Entzündungserreger.

Die Phagocytentheorie liefert für die gesamte Summe der Entzündungserscheinungen die beste Erklärung und lässt dieselben in sehr einfacher und zusammenfassender Weise begreifen. — Sobald irgend ein Reiz auf bewegliche Phagocyten einwirkt, werden diese Zellen angelockt, um sich an dem betreffenden Orte anzusammeln und den die Reizwirkung ausübenden Körper aufzufressen. Bei niederen Tieren, wie Seesternlarven und dergl., welche weder Blutgefäße noch Nervensystem besitzen, wenden sich die beweglichen Bindegewebszellen in einfachster Weise gegen den eingeführten Fremdkörper, den sie vollständig umwickeln, auffressen und nach Möglichkeit verdauen[144]. In diesem Vorgange können wir mit Recht den ersten Schritt einer Entzündungsreaktion erblicken. Die Phagocytenansammlung um den den Reiz auslösenden Körper bildet somit den Kern der ganzen Entzündungsfrage. Bei höher organisierten Tieren, namentlich bei Wirbeltieren, deren Blutgefäße ein geschlossenes System bilden, ist die entzündliche Reaktion schon viel komplizierter. Während bei Seesternlarven die beweglichen Phagocyten ihre Funktion ohne weiteres ausführen können, muss ihnen bei Wirbeltieren mit einer vom Nervensystem regulierenden Gefäßerweiterung geholfen werden. Dabei muss der Entzündungsreiz nicht nur auf die Empfindlichkeit der Leukocyten, sondern auch auf diejenige der Nervenelemente und der Gefäßendothelien einwirken. Unter solchen Verhältnissen kompliziert sich die Reaktion des getroffenen Organismus in der Weise, dass Leukocyten durch einen aktiven Migrationsvorgang das Gefäßlumen verlassen und dass flüssige Blutbestandteile ebenfalls an den Ort der Entzündungsursache befördert werden.

In weitaus der größten Mehrzahl der Fälle ist die Entzündung eine exsudative in dem Sinne, dass es zur Diapedese einer größeren oder geringeren Menge beweglicher Zellen kommt. Nicht nur bei der eitrigen, katarrhalischen und fibrinösen Entzündung enthalten die Exsudate eine Menge Leukocyten, sondern sogar bei der serösen Entzündung ist fast immer die Menge ausgewanderter Phagocyten eine beträchtliche. Fälle, wo entzündliche Transsudate nur wenig oder gar keine Leukocyten enthalten, sind als Ausnahmen zu betrachten. Sie kommen vor

entweder wenn die Entzündungsursache eine sehr unbedeutende ist, oder im entgegengesetzten Extrem, wenn der Reiz ganz außerordentlich heftig ist, wie bei akut septischen Prozessen. Solche Ausnahmen hat man benutzt, um die Phagocytentheorie der Entzündung zu widerlegen. Man hat aber dabei nicht berücksichtigt, dass selbst in diesen Fällen es sich um eine Reaktion seitens der Gefäßendothelzellen, welche in die große Kategorie der Phagocyten gehören, handelt. Wenn es sich bei der Entzündung um zellenlose Exsudate handelt, wird dies entweder durch die abwesende Empfindlichkeit der Leukocyten oder durch die negative Sensibilität dieser Zellen verursacht. Solche Fälle sind aber keineswegs imstande, die auf dem vergleichend-pathologischen Wege erlangte Schlussfolgerung zu widerlegen, dass es sich bei der typischen Entzündung wirklich um eine gegenüber der Entzündungsursache ausgeübte Phagocytenreaktion handelt.

Die eigentliche Entzündung ist somit ein Vorgang, mittelst dessen der Organismus sich der Entzündungsursache entledigt, wobei die Phagocytose die Hauptrolle spielt. Bei günstigem Ausfalle kommen dazu noch Reparationsvorgänge, welche oft mit der Entzündung selbst verwechselt werden, obwohl sie eine besondere Gruppe von Erscheinungen darstellen.

Die pathologischen Histologen haben sich viel mit der Frage beschäftigt, ob die in die Exsudate gelangenden Leukocyten imstande seien, sich in fixe Gewebselemente zu verwandeln. Bald nach dem definitiven Nachweise der Leukocytenauswanderung durch Cohnheim glaubte man fast allgemein, dass diese Zellen sich schließlich zum Bindegewebe gestalten. Später erfolgte eine starke Reaktion gegenüber dieser Anschauung und es wurde proklamiert, dass Leukocyten unter keinen Umständen zu fixen Elementen werden können. Namentlich haben die Pathologen auf dem Berliner internationalen medizinischen Kongresse im Jahre 1890 fast einstimmig behauptet, dass ein solcher Vorgang in der Wirklichkeit niemals stattfindet. Eine Zeitlang wurde die Meinung, dass Leukocyten sich in Bindegewebszellen verwandeln können, nur durch J. Arnold[145] und mich[144] vertreten.

Die Wirkung des Berliner Entscheides konnte aber nicht definitiv bleiben. In der letzten Zeit häufen sich immer mehr Stimmen dafür, dass gewisse Elemente der entzündlichen Exsudate, welche in keiner Beziehung von mononukleären Leukocyten unterschieden werden können, doch an der Bindegewebebildung teilnehmen. So hat sich in dieser Richtung F. Marchand[146] in seiner bekannten Monographie des Prozesses der Wundheilung ausgesprochen. Seine Meinung ist durch eine unter der Leitung von Ziegler ausgeführte Arbeit von Maximow[147] unterstützt worden. Unter dem Namen der Polyblasten versteht dieser Autor mononukleäre Phagocyten, welche aus dem Blute in Exsudate einwandern, d. h. echte Leukocyten. »Nach der Einfügung ins Narbengewebe kann sich ein Teil von ihnen so verändern, dass sie den Fibroblasten vollkommen ähnlich werden und von denselben nicht mehr unterschieden werden können« (S. 248). »Die Polyblasten« — führt Maximow weiter aus — »können zu fixen bleibenden Zellen . . . in dem Falle werden, wenn sie in dem jungen Gewebe selbst eingeschlossen, von den Fibroblasten umgeben bleiben . . .« (S. 249). Mit anderen Worten, es können gewisse emigrierte Leukocyten zu fixen Bindegewebszellen werden, wie wir es an Froschlarven seit vielen Jahren festgestellt haben. Dass Mikrophagen, d. h. polynukleäre Leukocyten, sich dagegen nie zu fixen Elementen gestalten, ist wohl einstimmig und definitiv festgestellt worden.

Es giebt Entzündungen, welche nicht durch Mikroben, sondern ausschließlich durch gelöste Substanzen hervorgerufen werden. In solchen Fällen ist die eigentliche Phagocytose gar nicht vorhanden. Aber die ganze Erscheinung ist trotzdem sehr analog derjenigen, welche nach dem Eindringen der Mikroben erfolgt. Nur reagieren dabei die Phagocyten nicht auf feste Körper, sondern bemächtigen sich der Flüssigkeiten. Im Grunde genommen ist der Entzündungsvorgang in beiden Fällen derselbe.

Man mag wie man will über die Entzündung überhaupt urteilen, nie wird man imstande sein zu widerlegen, dass bei der natürlichen und erworbenen Immunität die entzündliche Reaktion stets eine exsudative ist. Es begeben sich dabei auf den Ort, auf welchen die Mikroben gelangten, zahlreiche Leukocyten, um ihre phagocytäre Rolle auszuüben. Man erblickt oft in diesem Vorgange eine teleologische Einrichtung und glaubt, dass eine solche der Natur der Sache widerspricht. Nun aber ist die Zweckmäßigkeit der entzündlichen Reaktion ganz in derselben Weise aufzufassen, wie diejenige eines beliebigen Organs. Die Phagocyten verlassen die Gefäßwandung und sammeln sich um den Entzündungserreger zum Zwecke der Zerstörung desselben in analoger Weise wie die Verdauungsdrüsen ihre Säfte sezernieren zum Zwecke, die Nahrungsstoffe zu verdauen. In beiden Fällen haben sich die zweckmäßigen Einrichtungen durch einen Evolutionsvorgang ausgebildet und dauerhaft erhalten, weil sie für den Organismus in dessen Kampfe ums Dasein sich als nützlich erwiesen. Diese Erklärung der Zweckmäßigkeit ist eine durchaus mechanische und darf keineswegs in teleologischem Sinne aufgefasst werden.

Als eine nützliche Einrichtung der tierischen Organisation spielt die Entzündung nicht nur eine große Rolle bei der Immunität, sondern auch bei der Heilung von Krankheiten. Während aber im ersten Falle die Diapedese mit einer solchen Schnelligkeit und Leichtigkeit erfolgt, dass die übrigen Entzündungssymptome ganz in den Hintergrund zurücktreten, nehmen die Erscheinungen bei der Heilung eine ganz andere Gestalt an. Die Auswanderung der Leukocyten wird dabei mehr oder weniger verzögert, wogegen andere Entzündungsmerkmale, wie Hitze, Hyperämie und die Ausscheidung flüssiger Teile, in den Vordergrund treten. Es ist allgemeine Regel, dass zu Beginn der Infektionskrankheiten die entzündlichen Exsudate weniger zahlreich als in späteren Stadien sind. Diese Verzögerung der Reaktion seitens der Phagocyten hat zur Folge, dass die Krankheitserreger sich ungehindert vermehren und ihre pathogene Wirkung in starker Weise ausüben. Während die Vorgänge bei der Immunität, obwohl von Entzündung begleitet, kaum als eine krankhafte Störung aufgefasst werden können, gestalten sie sich in den Fällen, wo eingedrungene Mikroben nicht sofort aufgefressen werden können, zu einer wahren Krankheit. Selbst in Fällen, wo die normalen Eigenschaften der Organe auch ohne Vermittelung der Mikroben in erheblicher Weise gestört werden, ist die Erkrankung mehr oder weniger ausgesprochen. So bei den Traumen. Wunden, welche auf natürliche Weise heilen, rufen eine Entzündung verschiedenen Grades hervor. Zu gleicher Zeit, als die Wundränder durch Fibrin verklebt werden, erweitern sich die benachbarten Gefäße, wobei die Leukocyten die bekannte Randstellung annehmen. Die Anzahl der Mikrophagen wird immer größer und größer,

und eine bedeutende Menge derselben verlässt die Gefäßwand, um sich in der Wunde anzusammeln. Makrophagen kommen bald auch dazu, und die Phagocytose stellt sich in hohem Grade ein. Es werden nicht nur Gewebetrümmer von Phagocyten aufgefressen, sondern auch die fast stets in die Wunde gelangenden Mikrobien.

Man glaubte früher, dass primäre Wundheilung nur dann erfolgen kann, wenn die Wunde ganz aseptisch geblieben ist. Indessen ist es später nachgewiesen worden, dass fast stets Bakterien in die Wunden gelangen und dass trotzdem die Heilung durch prima intentio möglich ist. Dieses Resultat muss als Folge der Leistung von Phagocyten betrachtet werden, welche — namentlich die so zahlreichen Mikrophagen — die Mikrobien und deren Sporen auffressen und in ihrer pathogenen Wirkung verhindern. So sehen wir, dass nicht nur Hautwunden, welche wenig Bakterien enthalten, sondern auch die Wunden der Mundhöhle und der Aftergegend, welche eine reiche Mikrobienflora aufweisen, mit Leichtigkeit primär heilen können. Es ist sogar sehr wahrscheinlich, dass viele von diesen Mikrobien durch ihre Ausscheidungen eine positiv chemotaktische Wirkung auf Leukocyten ausüben und eine Menge dieser Fresszellen anlocken[148]. Dadurch kann auch erklärt werden, dass Wunden, welche von Hunden mit stark bakterienhaltigem Speichel beleckt werden, rasch und glatt heilen.

Es giebt Leute, welche ihre Wunden mit Kot behandeln, wobei die Heilung in ausgezeichneter Weise, trotz der enormen Menge Bakterien, erfolgt.

Wenn dagegen von seiten der stets in den Wunden vorhandenen Phagocyten der Kampf gegen die Mikrobien ungenügend geführt wird, dann kommt es zur Wundinfektion und die Heilung kann nur auf sekundärem Wege erzielt werden. Die Bakterien vermehren sich dabei in hinreichender Menge, um ihre toxischen Produkte auszuscheiden. Die lokale Entzündung wird erheblich verstärkt; es kommt auch zu fieberhafter Reaktion und zu verschiedenen Symptomen einer allgemeinen Erkrankung des Organismus. Wenn der letztere heilt, dann kann man sicher sein, dass Phagocyten dabei eine hervorragende Rolle gespielt haben.

Bekanntlich nehmen unter den Wundinfektionsorganismen Staphylokokken und Streptokokken die erste Stelle ein. Diese beiden Bakteriengattungen sind sehr oft innerhalb der Leukocyten beobachtet worden. Im Wund- oder Abszesseiter sind viele weiße Blutkörperchen oft mit diesen Mikrobien vollgepfropft. Im allgemeinen lässt sich die Regel aufstellen, dass je stärker der erkrankte Organismus gegenüber den Bakterien reagiert, desto ausgesprochener deren phagocytäre Aufnahme ist.

Ribbert[149] hat in einer speziellen Monographie die Heilungsvorgänge nach der Infektion mit Staphylokokken genau beschrieben. Er vindiziert dabei den Phagocyten eine weittragende Bedeutung. Es ist ihm nicht zweifelhaft, dass die Zellen lebende Mikroorganismen aufnehmen und dieselben in ihrem Inneren zu Grunde richten. Ribbert ist aber der Meinung, »dass eine Umhüllung der Bakterien durch zahlreiche Zellen auch ohne Phagocytose die Mikrobien schädigen kann« (S. 93), worin man eigentlich nur eine Modifikation der gewöhnlichen intercellulären Aufnahme der Bakterien erblicken muss. Es ist nämlich oftmals festgestellt worden, dass bei größeren Fremdkörpern die Phagocyten eine ganze umgebende Schicht darstellen, wobei sie sich zu Riesenzellen zusammenschließen

können oder auch mehr isoliert bleiben. Im Grunde genommen ist aber der Vorgang stets derselbe.

Am Schlusse seiner Untersuchungen nimmt RIBBERT an, dass »die Heilung unter Einwirkung der zelligen Elemente, und zwar durch allgemeine Phagocytose, oder besonders deutlich durch die lokalen Entzündungsprozesse, bei denen die Phagocytose wiederum, ferner aber auch die Anhäufung der Zellen mit ihren verschiedenen Einflüssen eine Rolle spielt« (S. 99).

Für die Heilung bei Streptokokkenkrankheiten gilt dieselbe Regel. Schon FEHLEISEN[150] hat eine Reihe Thatsachen zusammengestellt, welche auf einen ausgesprochenen Antagonismus zwischen den Streptokokken und den Leukocyten hinweisen. Bei Untersuchung von Hautschnitten beim Erysipel fand er, dass an Stellen, wo keine Entzündung sich ausgebildet hat, sich freie Streptokokken vorfinden. Eine zweite Zone, die dem makroskopisch wahrnehmbaren Rande der Rötung entspricht, »ist charakterisiert durch den Beginn einer entzündlichen Reaktion des Gewebes, in der Art, dass zwischen den Coccusvegetationen und ihrer nächsten Umgebung zahlreiche Wanderzellen auftreten, welche die Kokken zum Teil in sich aufnehmen, dieselben mehr und mehr verdrängen. In der dritten Zone sind die Kokken vollständig verschwunden; man findet nur eine starke kleinzellige Infiltration, die entzündliche Reaktion hat ihren Höhepunkt erreicht« (S. 395).

Fig. 4. Streptokokken und abgetötete Leukocyten aus einer gangränösen Partie der erysipelatösen Haut.

Meine eigenen Untersuchungen[151] haben diese Angaben FEHLEISENS vollauf bestätigt. Bei der Heilung des Erysipels spielen die eingewanderten Phagocyten eine ganz hervorragende Rolle. Während im Beginne der Krankheit die Streptokokken fast ausschließlich freiliegen, werden sie in weiteren Stadien von Leukocyten aufgenommen und in deren Innerem zum Schwunde gebracht. Bei näherer Untersuchung von durch die erysipelatösen Gewebe gemachten Schnitten fällt es auf, dass auf den gangränösen Abschnitten nur wenig Leukocyten vorhanden sind, welche dabei deutliche Absterbungserscheinungen aufweisen. Freie Streptokokken, zum Teil in Ketten gruppiert, liegen in großer Anzahl (Fig. 4). In denjenigen Teilen der Haut, wo das Erysipel zur Ausheilung kommt, ist dagegen die Menge freier Kokken sehr gering, während diejenige der in den Phagocyten eingeschlossenen sehr bedeutend ist. Es ist auffallend, dass unter diesen Zellen große einkernige Makrophagen eine ganz hervorragende Rolle spielen (Fig. 5).

Die Untersuchungen der durch Streptokokken bedingten Krankheiten sowohl wie die Versuche zur Gewinnung von Antistreptokokkensera haben gezeigt, dass es nicht leicht gelingt, präventive Substanzen in den Körperflüssigkeiten nachzuweisen. Wie gerade die Sachen beim Erysipel liegen, ist noch nicht zur Genüge bekannt. Es wäre sehr interessant,

die humoralen Eigenschaften des Blutes der vom Erysipel geheilten Individuen zu erforschen, zumal die Gelegenheit dazu nicht gerade selten ist.

Dass die reichliche Phagocytose bei der Heilung des Erysipels keineswegs eine Ausnahmeerscheinung darbietet, kann schon jetzt behauptet werden. Bei vielen Infektionskrankheiten bildet das intracelluläre Vorkommen der Bakterien ein günstiges Symptom. So bemerkt man während der Heilung der Pneumonieen eine viel stärkere Phagocytose bei Untersuchung der Sputa, als zu Beginn der Erkrankung. Vor kurzem hatte ich Gelegenheit, einen Fall von Peritonitis zu untersuchen, welche durch Perforation des Wurmfortsatzes verursacht wurde. Zu Anfang lagen die zahlreichen Bakterien ausschließlich außerhalb der Phagocyten. Mit der Zeit aber, als die Anzahl der Leukocyten im Bauchhöhlenexsudate größer wurde, gestaltete sich die Phagocytose viel reichhaltiger (Fig. 6). Die Bakterien wurden schließlich alle aufgefressen (Fig. 7) und intracellulär zerstört, womit zugleich die Peritonitis in Heilung überging.

Fig. 5. Makrophagen aus einem geheilten Abschnitte der erysipelatösen Haut.

Aber nicht nur bei der Heilung von lokalen Erkrankungen, wobei die entzündliche Reaktion eine starke Leukocytenansammlung und darauffolgende Phagocytose hervorruft, sondern auch bei der Heilung von septischen Infektionen ist die Rolle der Phagocyten eine sehr große. Als Beispiel kann ich das Rückfallfieber anführen. Diese merkwürdige Krankheit endigt in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle mit spontaner Genesung, wobei die Spirillen in sehr kurzer Zeit aus dem Blute verschwinden. Da man beim Menschen dabei keine Phagocytose wahrnehmen konnte, so galt eine Zeitlang das Rückfallfieber als ein starker Einwand gegen die Phagocytentheorie. Erst die Untersuchung der Heilungsvorgänge bei Affen hat den Widerspruch aufzulösen vermocht. Diese höheren Säuger sind bekanntermaßen die einzigen Tiere, welche für Recurrrensspirillen empfindlich sind. Nur

Fig. 6. In Makrophagen eingeschlossene Bakterien zu Anfang des Heilungsprozesses der menschlichen Peritonitis.

ändert sich bei ihnen das Krankheitsbild insofern, als es fast nie zu Rückfällen kommt. Der erste Fieberanfall, welcher einige Tage dauert, führt zur Krise, welche von einer definitiven Genesung gefolgt wird. Die Spirillen verschwinden mit außerordentlicher Schnelligkeit während der Temperaturerhöhung, welche der eigentlichen Fieberkrisis unmittelbar vorausgeht. Nachdem wir [152] eine Reihe Affen während verschiedener Stadien der Krankheit und der Genesung töteten, konnten wir ohne Mühe den Nachweis bringen, dass das Verschwinden der Spirillen das Werk von polymorphkernigen Phagocyten oder Mikrophagen ist.

Während des eigentlichen Anfalles befindet sich bei weitem die größte Mehrzahl der Spirillen frei in der Blutflüssigkeit; nur einige wenige werden von Mikrophagen des Blutes aufgenommen. Eine etwas stärkere Phagocytose seitens derselben Kategorie von Leukocyten wird in der Milz vorgefunden. Erst in dem der Temperaturkrise vorausgehenden Stadium wird die Spirillenaufnahme durch Phagocyten sehr bedeutend. Ein in dieser Periode getöteter Affe, welcher keine Spirillen mehr im Blute beherbergte, zeigte eine große Menge spirillenhaltiger Mikrophagen in der Milz. Die Spirillen zeigten zum Teil ihr normales Aussehen, zum Teil dokumentierten sie aber bereits deutliche Zeichen von Degeneration. Da die Milzemulsion dieses Affen imstande war, bei einem anderen Affen eine typische Krankheit zu erzeugen, so muss man annehmen, dass die intracellulären Spirillen zum Teil noch lebend und vollkommen virulent waren. In späteren Stadien des natürlichen Heilungsprozesses konnte ich noch eine Anzahl Spirillen im Innern der Milzmikrophagen auffinden; die meisten waren aber schon sehr stark angegriffen. Es unterliegt keinem Zweifel, dass die intercelluläre Verdauung dieser Bakterien mit einer sehr großen Schnelligkeit erfolgt. Auch bleibt die Injektion eines solchen Materials an gesunde Affen ohne Erfolg, was auf das intracelluläre Abtöten der von Mikrophagen aufgenommenen Spirillen hindeutet.

Fig. 7. Intracelluläre Bakterien während des Heilungsvorganges der menschlichen Peritonitis.

Während nun die Zerstörung der Recurrensspirillen in Phagocyten mit Leichtigkeit nachgewiesen werden kann, gelingt es niemals, das Absterben dieser Bakterien im Blutplasma zu konstatieren. Man hat wohl einige Male das Zusammenballen der Spirillen in den letzten Stadien der Krankheit beobachtet; die Spirillen blieben dabei aber noch beweglich, folglich lebend. Mamurofsky hat an gefärbten Präparaten ein eigentümliches Aussehen der Spirillen beschrieben, welches er als eine Absterbeerscheinung deutete. Die Spirillen färbten sich dabei nicht der ganzen Länge nach, sondern zeigten ungefärbte Zwischenräume. Dieses Phänomen ist aber rein künstlich und kann nach Willkür durch zu starkes Erhitzen der Präparate erzeugt werden.

Wenn man sowohl beim Menschen als auch bei Affen das Verschwinden der Spirillen aus dem Blute während der Krisis verfolgt, sieht man diese Bakterien in lebhaft beweglichem Zustande und in ihrer

normalen Gestalt. Sawtschenko & Melkich[81] konnten in ihren Untersuchungen über dieses Thema ebenfalls keine Zeichen vom Absterben der Spirillen, auch in den letzten Stadien ihrer Gegenwart im Blute, wahrnehmen. Es ist somit unmöglich anzunehmen, dass das Verschwinden dieser Bakterien beim Heilungsprozesse auf ihrer Auflösung in der Blutflüssigkeit beruht. Die Spirillen werden dagegen in den Phagocyten, namentlich in den Milzmikrophagen, verdaut: eine Schlussfolgerung, welche durch das Auffinden dieser Mikrobien in den Leukocyten der Milz beim Menschen durch Sudakewitsch[153] vollauf bestätigt wird.

Wie sind nun die soeben erwähnten, genau beobachteten Thatsachen mit der baktericiden Eigenschaft des kritischen Blutes zu vereinbaren? Gabritschewsky[157] hat mit vielem Nachdruck betont, dass das Blutserum von Leuten, welche an Rückfallfieber erkranken, eine viel stärkere baktericide Wirkung auf Spirillen in vitro ausübt, wenn das Blut während der Krisis oder zu Beginne der Apyrexie, als im Verlauf des fieberhaften Zustandes entnommen wurde. Aus dieser mehrmals bestätigten Thatsache hat Gabritschewsky geschlossen, dass die natürliche Heilung bei der Recurrens vorzugsweise durch Abtötung der Spirillen im Blutplasma, dank der baktericiden Kraft der flüssigen Bestandteile des lebenden Blutes bedingt wird. Falls diese Annahme richtig wäre, hätte man doch das Abtöten resp. das Zerfallen von Spirillen frischer Blutpräparate wahrnehmen müssen. Der gegenteilige Befund beweist vielmehr, dass die von Gabritschewsky beobachteten Erscheinungen erst nach dem Defibrinieren des Blutes außerhalb des Organismus sich gestalten können. Unter diesen Bedingungen erfahren die Leukocyten starke Läsionen, welche sowohl das Fibrinferment als auch die Cytasen in Freiheit lassen. Das schnelle Zerfallen von Spirillen im kritischen Blute erklärt sich durch das Vorhandensein im letzteren vom spezifischen Fixator (Ambozeptor), welcher, sich auf Spirillen fixierend, diese Mikrobien der Einwirkung der Cytase zugänglich macht. Da nun im lebenden Organismus dieses baktericide Ferment nicht frei im Blutplasma kreist, sondern fest an Leukocyten gebunden ist, so ist es klar, dass ein Abtöten der Spirillen unter solchen Bedingungen unmöglich ist. Iwanoff[155] und nach ihm andere Forscher haben nachgewiesen, dass das apyretische Blut von Recurrenskranken eine schützende Wirkung hat. Sawtschenko & Melkich haben in einem solchen Blute das Vorhandensein vom spezifischen Fixator angenommen.

Nach allen diesen Daten lässt sich demnach der Heilungsvorgang beim Rückfallfieber folgendermaßen deuten. Während des Fieberstadiums werden zuerst nur wenige Spirillen von Mikrophagen aufgenommen. Dieselben werden intracellulär verdaut, worauf die Phagocyten eine der dabei wirkenden Substanzen, und zwar den Fixator, in das Blutplasma ausscheiden. Infolge seiner spezifischen Verwandtschaft wird dieser Fixator von Spirillen festgebunden, welche dabei lebendig, beweglich und vermehrungsfähig bleiben. Trotzdem werden sie in diesem Zustande mit großer Leichtigkeit von Mikrophagen aufgenommen, welche dazu noch eine viel größere Gewandheit als zu Beginne der Erkrankung erlangen. So kommt es, dass im lebenden Organismus keine Zerstörung von Spirillen im Plasma, dagegen eine sehr starke intracelluläre Abtötung und Verdauung im Innern von Mikrophagen erfolgt. Es stimmt mit dieser Annahme auch ganz gut überein, dass die wenigen Spirillen, welche im Organismus nach der Krisis lebendig geblieben sind, eine

neue Generation erzeugen, trotz der starken in vitro baktericiden Eigenschaft des Blutes. Das Zurückführen der Rückfälle bei Menschen auf das Vorhandensein von Sporen, wie es früher so oft angenommen wurde, stößt auf das unüberwindliche Hindernis, dass solche Dauerzustände noch nie bei Recurrensspirillen beobachtet werden konnten.

Es kann somit nicht bezweifelt werden, dass der natürliche Heilungsvorgang beim Rückfallfieber unter einer hervorragenden Beteiligung der Mikrophagen abläuft. In dieser Beziehung besteht somit eine große Aehnlichkeit mit den Erscheinungen, welche bei Genesung von echten lokalen Entzündungskrankheiten, wie z. B. beim Erysipel, konstatiert werden. Diese auffallende Analogie bringt eine neue Stütze für die Ansicht, dass septische Erkrankungen, wie Recurrens, auch eine Entzündungsform darstellen, welche, anstatt zu lokalisieren, sich sofort im ganzen Blute verallgemeinert und eine Art Blutentzündung, Hämitis, darstellt.

Nach manchen bei Malariafieber gemachten Befunden ist es ebenso wahrscheinlich, dass auch bei dieser Septikämie der natürliche Heilungsvorgang durch Phagocyten bewerkstelligt wird. Freilich sind dabei nicht die Mikrophagen, wie bei der menschlichen Recurrens, sondern Makrophagen beteiligt.

Das Eingeschlossensein von amöboïden Stadien der Malariaparasiten in einkernige weiße Blutkörperchen, sowie in Sternzellen der Leber und in Pulpazellen der Milz ist von einer ganzen Reihe Forscher beobachtet worden. Halbmondförmige Stadien kommen dagegen nur ganz ausnahmsweise im Innern von diesen Makrophagen vor. Es war von vornherein klar, dass Malariaparasiten im lebendigen Zustande aufgefressen werden, da ja darauf verschiedenartige Ergebnisse einstimmig hindeuteten. Vincent[156] hat aber eine ganze Reihe Thatsachen sehr genau festgestellt, welche die Schlussfolgerung unzweifelhaft beweisen, dass Makrophagen vollkommen lebendige und bewegliche Malariamöben in sich aufnehmen. Es gelang ihm, bei den aus dem Makrophagenprotoplasma befreiten Parasiten noch deutliche amöboïde Bewegungen zu beobachten.

Dass diese Phagocytose bei Malariafieber zur Zerstörung spezifischer Parasiten führt, darf ebenfalls nicht bezweifelt werden. In dieser Beziehung kann ich ein interessantes Beispiel anführen. Bei der Sektion eines Mannes, welcher an krupöser Pneumonie erkrankte und unter Erscheinungen der Pleuritis und Pericarditis starb, fiel es besonders auf, dass die Milz schwarz gefärbt erschien. Es handelte sich um ein Individuum, welches früher an Malariafieber litt, von dem es indessen vollkommen genas. Die mikroskopische Untersuchung erwies eine sehr große Menge pigmenthaltiger Makrophagen, welche indessen gar keine Malariaparasiten enthielten. Beim Vergleich eines solchen Befundes mit der bekannten Erscheinung bei an Malaria Verstorbenen, wo Milzmakrophagen nicht nur Pigment, sondern auch ganze Malariaamöben enthalten, kommt man notwendigerweise zu dem Schluss, dass bei der Genesung die Parasitenleiber von Makrophagen verdaut werden, wobei ausschließlich das dauerhafte Melanin übrigbleibt.

Die heilende Rolle der Phagocyten offenbart sich aber nicht nur bei den Infektionskrankheiten pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Neuerdings hat Rindfleisch[157] sehr interessante Thatsachen über die Tophi bei der Gicht mitgeteilt, aus welchen hervorgeht, dass bei dieser Krankheit des Stoffwechsels Makrophagen ebenfalls eine sehr bedeutende Funktion ausüben.

Rindfleisch hebt hervor, dass gichtische Tophi kleiner werden und ganz verschwinden können. An sich selbst konnte er feststellen, dass die zuerst entstandenen Tophi ganz unfühlbar und andere um die Hälfte kleiner und dabei wie in kleine Körnchen zerbröckelt erschienen. »Wenn ich mich nicht täusche« — setzt Rindfleisch zu — »so wird diese Verkleinerung durch Fresszellen besorgt, die sich in Gestalt von vielkernigen Riesenzellen an die am meisten peripherisch gelegenen Harnsäureballen anlagern, sie allmählich ganz einschließen und zur Auflösung bringen.« Und ferner: ». . . ich bin zu der Ansicht gekommen, dass die Riesenzellen an der Grenze des Bindegewebes die Bedeutung von Fresszellen haben, die unter günstigen Bedingungen eine Verkleinerung des Harnsäuredepots wohl bewirken könnten« (S. 368).

Diese Erscheinung erinnert durchaus an das von Besredka beschriebene (im Kapitel V erwähnte) Auffressen von Krystallen des Arsentrisulfids durch Makrophagen, welche schließlich diese Substanz intracellulär auflösen. Auch ist die Beobachtung von Rindfleisch bedeutungsvoll, indem sie von neuem die phagocytäre Rolle der Riesenzellen bestätigt.

Das Beispiel der spontanen Heilung der gichtischen Tophi grenzt an das weite und noch sehr wenig erforschte Gebiet, wo Phagocyten nicht gegen feste Körper, sondern gegen gelöste Gifte verschiedenartigster Natur auftreten. Dieses Gebiet gehört übrigens nicht in den Abschnitt über echt phagocytäre Leistungen des Organismus, welches uns hier speziell beschäftigt.

Vor ungefähr einem halben Jahrhundert hat Virchow den berühmten Satz ausgesprochen, dass er den weißen Blutkörperchen einen Platz in der Pathologie vindiziert. Dies geschah in Verbindung mit der Entdeckung einer Krankheit (Leukämie), bei welcher die Vermehrung der Leukocyten eine ganze außerordentliche ist. Eine Zeitlang glaubte man, dass diese Zellen etwas Schädliches an sich repräsentieren und befürchtete deren Ansammlung und Vermehrung. Seit dem Beginne der mikrobiologischen Periode in der Medizin hat man indessen erkannt, dass leukocytenreiche Substrate nicht infolge des Vorhandenseins vieler weißer Blutkörperchen, sondern nur als Träger viel kleinerer Bakterien schädlich sein können. Dann erfolgte eine ganze Umwälzung in der Auffassung der Leukocyten, und diese Zellen wurden als ganz hervorragende Faktoren in der Thätigkeit des Organismus unter normalen sowohl als unter abnormen Bedingungen anerkannt.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel mehr, dass Leukocyten und andere ihnen verwandte Phagocyten vom Beginne des Lebens bis zu seinem Ende eine große Rolle spielen. Viele einzellige und mehrzellige niedere Organismen können ihr Leben nur durch die intracelluläre Verdauung unterhalten. Während der embryonalen Entwicklung verschiedenster, darunter sehr hoch entwickelter Organismen, hat die phagocytäre Funktion eine sehr weittragende Bedeutung. Die Ausnutzung des Nahrungsdotters für die Entwicklung des Embryo wird durch die Phagocytose ermöglicht. Im weiteren Verlaufe der Entwicklung, z. B. bei der Metamorphose verschiedenster Tiere, verursachen die Phagocyten die tiefsten Veränderungen der äußeren Gestalt, sowie der inneren Organisation, indem sie ganze Organe auffressen und zum Verschwinden bringen.

Einmal aufgewachsen wird der Organismus durch Phagocyten in seiner Integrität unterstützt. Zellige Bestandteile, welche sich nicht auf der Höhe ihrer Funktionsthätigkeit erhalten können, werden unbarmherzig von Makrophagen aufgefressen und durch kräftigere Elemente ersetzt. Schädliche Faktoren verschiedenartigster Natur werden von Phagocyten, Makrophagen und noch mehr von Mikrophagen verfolgt, wodurch dem Organismus seine Immunität gesichert wird. Aber auch in den Fällen, wo diese schützende Rolle erlahmt und der Organismus erkrankt, wird die Thätigkeit der Phagocyten auf die Zerstörung und Entfernung der Krankheitsstoffe gerichtet, was in den meisten Fällen zur Genesung führt.

Beim Altern des Organismus ist der Anteil der Phagocytose ebenfalls sehr bedeutend, indem die abgeschwächten Elemente edler Organe durch viel widerstandsfähigere Phagocyten zerstört werden.

Immunität, Atrophie, Entzündung und Heilung, sämtlich Erscheinungen, welche in der Pathologie die größte Bedeutung haben, werden meistens durch die Beteiligung der Phagocyten zustande gebracht. Unter solchen Umständen ist es schwer, die Rolle der Phagocyten zu überschätzen, wie man es mir so oft vorgeworfen hat.

Bei der Verdauung der Nahrungsstoffe beim Menschen und bei höheren Tieren wird die Hauptarbeit durch Pankreas geleistet, wie es allgemein und einstimmig anerkannt wird. An der Sache wird nichts wesentlich geändert, wenn Pankreasfermente einer Mithilfe von Kinasen bedürfen: die Pankreas bleibt doch das wichtigste Verdauungsorgan. Bei der intracellulären Verdauung verschiedenster Art sind in einem ebensolchen Maße die Phagocyten beteiligt, welche den Hauptfaktor bei der Verteidigung des Organismus bei Infektionskrankheiten darstellen. Daraus ist der allgemeine Schluss zu ziehen, dass alles, was Phagocyten stärkt, dem Organismus in diesem Kampfe gegen Mikrobien zugute kommen muss.

Litteratur.

[1] Panum, Virchows Arch., 1874, Bd. 60, S. 347. — [2] Roser, Beiträge zur Biologie niederster Organismen. Marburg 1881. — [3] Metschnikoff, Arbeiten des zoolog. Instit. in Wien 1883, Bd. 5, S. 141; Ann. Past., 1887—1892, t. 1—6. — [4] Stahl, Botanische Zeitung, 1884, S. 163. — [5] Pfeffer, Abhandl. d. mathem.-phys. Classe d. k. Sächs. Gesell. d. Wiss., 1890, Bd. 16, S. 161. — [6] Celakowsky jun., Flora, 1892, Bd. 76. — [7] A. Lister, Journal of the Linnean Society, 1890, vol. 25, Botany, p. 435. — [8] Krukenberg, Untersuchungen a. d. physiolog. Institute zu Heidelberg, 1878, Bd. 2, S. 273. — [9] Metschnikoff, Ann. Past., 1889, t. 3, p. 25. — [10] Tsujitani, Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 24, S. 666. — [11] Mouton, Ann. Past., 1902, t. 16, p. 457. — [12] Metschnikoff, Zoolog. Anzeiger, 1880, S. 260 u. 1882, S. 310. — [13] Mesnil, Ann. Past., 1901, t. 15, p. 352. — [14] Joh. Müller, Abhandlungen der K. Akad. d. Wiss. zu Berlin, 1849—1855. — [15] Weismann, Ztschr. f. wissenschaftl. Zoologie, 1864, Bd. 14. — [16] Kowalevsky, ebd., 1887, Bd. 45. — [17] van Rees, Zoologische Jahrbücher, Abt. Anatomie, 1888, Bd. 3. — [18] Korotneff, Biolog. Centralbl., 1892, Bd. 12. — [19] Karawaieff, Ztschr. f. wiss. Zool., 1898, Bd. 64. — [20] Nötzel, Virchows Arch. f. pathol. Anat., 1897, Bd. 151. — [21] Terre, Compt. rend. de la soc. de biol., 1898—1900. — [22] Berlese, Zoolog. Anzeiger, 1900—1901, Bd. 23, 24. — [23] Anglas, Bull. scien. de la France et de la Belgique, 1900, t. 34. — [24] Vaney, Ann. de l'Univ. de Lyon 1902. — [25] C. Pérez, Bull. scient. de la France et de la Belgique, 1902, t. 37, p. 195. — [26] Metschnikoff, Biolog. Centralbl., 1883. — [27] Ders., Ann. Past., 1892, t. 6, p. 1. — [28] Loos, Preisschriften gekrönt u. herausgegeb. v. d. fürstl. Jablonowskischen Gesellsch. zu Leipzig, 1889. — [29] Bataillon, Ann. de l'Univ. de Lyon, 1891. — [30] Helme, Transactions of the R. Society of Edinburgh, 1889, Bd. 35, Nr. 8. — [31] Matschinsky, Ann. Past., 1900, t. 14, 113. — [32] Marinesco, Compt. rend. de l'Acad. d. scienc., 23 Avril, 1900. — [33] Pugnat, Compt. rend. de la soc. de biol., 1898, p. 242. —

[34] Metschnikoff, Mesnil & Weinberg, Ann. Past., 1902, t. 16, 912. — [35] Porcher, Arch. de méd. expér., 1895, t. 7, p. 488. — [36] Metschnikoff, Ann. Past., 1901, t. 15, p. 865. — [37] Marchand, Presse méd., 1901, 14 août. — [38] Franca & Athias, Compt. rend. de la soc. de biol., 1899. — [39] Joukowsky, Ann. Past., 1900, t. 16, p. 464. Ossipoff, ibid., p. 769. — [40] Krauss, Journal of nervous and ment. diseases, 1896. — [41] Marinesco, XIII. Congrès international de Médecine, 1900, Compt. rend. de la soc. de biol., 1896. — [42] Nissl, Arch. f. Psych., 1899, Bd. 28, 36. — [43] Anglade & Rispal, IX. Congrès des aliénistes et neurologistes, Angers 1898. — [44] Valenza, Atti d. R. Acad. delle sc. fis. et nat. di Napoli, 1894, vol. 8; Compt. rend. de la soc. de biol., 1896. — [45] Pugnat, Compt. rend. de la soc. de biol., 1898. — [46] Orr & Cowen, Journal of mental science, 1900, October. — [47] Ranvier, Leçons sur l'histologie du système nerveux. — [48] Ann. Past., 1892, p. 13. — [49] Langhans, Virchows Arch., 1870, Bd. 49, S. 66. — [50] Korschun & Morgenroth, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 37. — [51] Sawtschenko & Berdnikoff, Arch. russes de pathol. etc., 1902, t. 14, p. 760. — [52] Donath & Landsteiner, Wiener klin. Rundsch., 1902, Nr. 40. — [53] Domeny, Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 40. — [54] Tarassewitsch, Ann. Past., 1902, Nr. 2. — [55] Levaditi, ibid., 1903, t. 17, p. 187. — [56] Metschnikoff, ibid., 1899, t. 13, p. 737. — [57] Bordet, ibid., 1898, t. 12, p. 688; 1899, p. 273. — [58] Ehrlich & Morgenroth, Berl. klin. Woch., 1899—1901. — [59] Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Deutsch von J. Meyer, 1902. — [60] Sawtschenko, Ann. Past., 1902, t. 16, p. 106. — [61] Levaditi, ibid., p. 233. — [62] Leber, Fortschr. d. Med., 1888, S. 460; Die Entstehung d. Entzündung, Leipzig 1891. — [63] Massart & Ch. Bordet, Journ. publ. p. la soc. d. sc. méd. et nat. de Bruxelles, 1890, 3 février. — [64] Stöhr, Virchows Arch., 1884, Bd. 97, S. 211. — [65] Durham, Quarterly journ. of microsc. science, 1892, vol. 33, p. 81—123. — [66] Racovitza, Compt. rend. de l'Acad. d. sc., 1895, t. 120, p. 464. — [67] Schneider, Ztschr. f. wiss. Zoolog., 1899, Bd. 66, S. 497. — [68] Lieberkühn, Müllers Archiv, 1856. — [69] Metschnikoff, Ztschr. f. wiss. Zoolog., 1879, Bd. 32, S. 371. — [70] Ders., Virchows Arch., 1884, Bd. 96, S. 177. — [71] Ders., ibid., 1884, Bd. 97, S. 502. — [72] v. Christmas, Fortschr. d. Med., 1887, Bd. 5, S. 401. — [73] Hess, Virchows Arch., 1887, Bd. 109, S. 384. — [84] Rogowitsch, Zieglers Beitr. z. patholog. Anat., 1888, Bd. 4, S. 291. — [75] Metschnikoff, Ann. Past., 1889, t. 3, p. 194. — [76] Ruffer, Brit. med. journ., 1890, 24 Mai. — [77] Leclainche & Vallée, Ann. Past., 1900, t. 14, p. 202. — [78] Vaillard & Vincent, ibid., 1891, t. 5, p. 1. — [79] Vaillard & Rouget, ibid., 1892, t. 6, p. 385. — [80] Besson, ibid., 1895, t. 9, p. 179. — [81] Sawtschenko & Melkich, ibid., 1901, t. 15, p. 497. — [82] J. Bordet, ibid., 1897, t. 11, p. 177. — [83] Marchand, Arch. de méd. expér., 1898, t. 10, p. 253. — [84] Wallgren, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat., 1899, Bd. 25, S. 206. — [85] Schattenfroh, Arch. f. Hyg., 1896, Bd. 26, S. 234. — [86] Skschiwan, Ann. Past., 1899, t. 13, p. 770. — [87] Ribbert, Der Untergang path. Schimmelpilze im Körper. Bonn 1887. — [88] Renon, Étude sur l'aspergillose chez l'homme et les animaux, 1897. — [89] Laveran & Mesnil, Ann Past., 1901, t. 15, p. 763. — [90] N. Tschistowitsch, ibid., 1889, t. 3, p. 337. — [91] Dembinski, ibid., 1899, t. 13, p. 426. — [92] Mesnil, ibid., 1895, t. 9, p. 301. — [93] Denys & Havet, La Cellule, 1894, t. 10, p. 1. — [94] H. Buchner, Münch. med. Woch., 1894, S. 717. — [95] J. Bordet, Ann. Past., 1895, t. 9, p. 462. — [96] Gengou, ibid., 1901, t. 15, p. 68. — [97] Levaditi, ibid., p. 894. — [98] Ascher, Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32, S. 449. — [99] Trommsdorf, Arch. f. Hyg., 1901, Bd. 40, S. 382. — [100] Gengou, Ann. Past., 1901, t. 15, p. 232. — [101] Petterson, Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 43, S. 49. — [102] Briscol, Arbeiten a. d. K. pathol. Instit. in Göttingen, 1903, S. 14. — [103] Max Gruber, Münch. med. Woch., 1903, S. 564. — [104] Bordet & Gengou, Ann. Past., 1901, t. 15, p. 289. — [105] R. Pfeiffer, Ztschr. f. Hyg., 1895, Bd. 20, S. 198. — [106] Malvoz, Ann. Past., 1902, t. 16, p. 623. — [107] Bail, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, S. 343. — [108] Bouchard, Les microbes pathogènes, 1892. — [109] Charrin & Roger, Compt. rend. de la soc. de biol., 1889—1891. — [110] Pasteur, Compt. rend. de l'Acad. de sc., 1880, t. 90, p. 243. — [111] Metschnikoff, Virchows Arch., 1888, Bd. 114, S. 465. — [112] de Nittis, Ann. Past., 1901, t. 15, p. 769. — [113] Metschnikoff, ibid., 1887, t. 1, p. 42. — [114] Sobernheim, Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 31, S. 89. — [115] v. Behring, Encyklopäd. Jahrbücher, 1900, Bd. 9, S. 203. — [116] Sawtschenko, Ann. Past., 1897, t. 11, p. 865. — [117] Salimbeni, ibid., 1898, t. 12, p. 192. — [118] Cantacuzène, ibid., p. 273. — [119] Garnier, ibid., 1897, t. 11, p. 767. — [120] Abel, Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20, S. 766. — [121] Levaditi, Presse méd., 1900, p. 339. — [122] Metschnikoff, Ann. Past., 1891, t. 5, p. 465. — [123] Sanarelli, ibid., 1893, t. 7, p. 225. — [124] Mesnil, ibid., 1896, t. 10, p. 369. — [125] Pfeiffer, Ztschr. f. Hyg., 1894, Bd. 17, S. 1. — [126] J. Bordet, Ann. Past., 1896, t. 10, p. 193. — [127] Pfeiffer & Marx, Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27, S. 272. — [128] Wassermann & Takaki, Berl. klin.

Woch., 1898, S. 209. — [129] Deutsch, Ann. Past., 1899, t. 13, p. 689. — [130] Max Gruber, Münch. med. Woch., 1896, S. 277, 310. — [131] Metschnikoff, Ann. Past., 1892, t. 6, p. 289. — [132] Wassermann, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 42, S. 267. — [133] Charrin & Gamaleïa, Compt. rend. de la soc. de biol., 1890, p. 294. — [134] Denys & Leclef, La Cellule, 1895, t. 11, p. 177. — [135] Klein, Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 13, S. 426. — [136] Issaeff, Ztschr. f. Hyg., 1894, Bd. 16, S. 287. — [137] Funk, La Sérothérapie de la fièvre typhoïde, 1896. — [138] Bordet, Ann. Past., 1897, t. 11, p. 177. — [139] Georgiewsky, ibid., 1899, t. 13, p. 298. — [140] Besredka, ibid., p. 42. — [141] Lubarsch, Deutsche med. Woch., S. 501, 523, 539. — [142] Ponfick, Berl. klin. Woch., 1900, S. 225, 258, 276. — [143] Cornil in Cornil & Ranvier, Manuel d'histologie patholog. 3. édit., 1901, I, 117. — [144] Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'Inflammation. Paris 1892. — [145] J. Arnold, Virchows Arch., 1893. Bd. 132, 133. — [146] F. Marchand, Der Prozess d. Wundheilung. Stuttgart, 1901. — [147] Maximow, Zieglers Beitr. z. path. Anat., 5. Supplementheft, 1902. — [148] Hugenschmidt, Ann. Past., 1896, t. 10, p. 545. — [149] Ribbert, Die pathol. Anat. u. Heilung d. durch d. Staphyloc. pyog. aur. hervorgeruf. Erkrank. Bonn 1891. — [150] Fehleisen, Deutsche Ztschr. f. Chir., 1882, Bd. 16, S. 395, 496. — [151] Metschnikoff, Virchows Arch., 1887, Bd. 107, S. 209. — [152] Ders., ebd., Bd. 109, S. 176. — [153] Sudakewitsch, Ann. Past., 1891, t. 5, p. 545. — [154] Gabritschewsky, ibid., 1896, t. 10, p. 630. — [155] Iwanoff, Zur Frage üb. d. künstliche Immunität beim Rückfallfieber. St. Petersburg 1897 (russisch). — [156] Vincent, Ann. Past., 1897, p. 891. — [157] Rindfleisch, Virchows Arch., 1893, Bd. 171, S. 361.

VI.

Aktive Immunität mit besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung.

Von

Wilhelm Kolle

in Berlin.

Historisches. Beobachtungen über aktive Immunität reichen bis in das Altertum zurück. So wird erzählt, dass MITHRIDATES (citiert nach DIEUDONNÉ[79]) sich eine Immunität gegen giftige Pilze dadurch erworben haben soll, dass er kleine, nicht tödliche Mengen solcher Pilze aß. Von den Aerzten des Altertums und Mittelalters sind viele Beobachtungen mitgeteilt, dass bei den großen, durch verschiedene Infektionskrankheiten bedingten Epidemieen diejenigen Menschen, welche einmal an der betreffenden Krankheit erkrankt waren, gegen eine Neuerkrankung sich gefeit erwiesen. Es wurden deshalb z. B. in Indien und Aegypten zur Pflege Pestkranker in den Pesthospitälern Menschen gewählt, welche die Pest überstanden hatten. Am bekanntesten sind die Beobachtungen über die Pockenimmunität. Die Chinesen und Inder hatten bereits im 11. bis 12. Jahrhundert beobachtet, dass einmaliges Ueberstehen der natürlichen Pocken auf viele Jahre hinaus Schutz gegen diese mörderische Erkrankung verleiht. Es wurde darauf das Verfahren der künstlichen Variolaimpfung von indischen Priestern durchgeführt und auf diesen Beobachtungen ist auch mit die Grundlage für die spätere Schutzimpfung mit den im Körper des Rindes abgeschwächten Pocken, den Kuhpocken, die an JENNERS Namen für immer verknüpft ist, aufgebaut. PASTEUR[57-60] war der erste, welcher zielbewusst die Bakterienkulturen abschwächte, sie so in Vaccins verwandelte und zur Immunisierung verwandte. Diese Beobachtungen, sowie die vielfach und von zahllosen Aerzten gesammelten Erfahrungen, dass Scharlach, Masern, Typhus und andere Infektionskrankheiten eine Immunität nur gegen diese betreffende Infektionskrankheit zurücklassen, stehen im engsten Zusammenhange mit der Lehre von der Spezifizität der Krankheitserreger, welche von ROBERT KOCH durch seine Züchtungsmethoden später auf das glänzendste wissenschaftlich experimentell bestätigt wurde. Der nächste große Fortschritt in der Immunitätslehre ist dann an die Namen von ROBERT KOCH, BEHRING und EHRLICH geknüpft. Durch diese Forscher wurde die Spezifizität der Bakterienwirkung im Tierkörper, wie sie sich z. B. in der Wirkung des Tuberkulins auf tuberkulöse Veränderungen und im Auftreten spezifischer Substanzen im Serum diphtherie-immunisierter Tiere äußert, festgelegt. v. BEHRINGS Entdeckung der Antitoxine gab

dann Gelegenheit, die feineren Vorgänge bei der Immunisierung zu studieren. EHRLICH führte sichere Wertbestimmungsmethoden für die antitoxischen Serumpräparate in die Bakteriologie ein. R. PFEIFFERS Entdeckung der Bakteriolysine und GRUBERS Entdeckung der Agglutinine gaben weitere Mittel zum Studium der außerordentlich verwickelten und komplexen Vorgänge, wie sie sich im Tierkörper bei der Immunisierung abspielen, an die Hand. METSCHNIKOFF gebührt das Verdienst, die große Rolle der fixen und beweglichen Zellen des Körpers bei der Immunität hervorgehoben zu haben. EHRLICH verdanken wir vor allen Dingen wertvolle Theorieen über das Zustandekommen der Immunität, die heuristisch sehr nützlich gewesen sind.*)

Begriffsumgrenzung und Wesen der aktiven Immunität.

In diesem Kapitel soll nur die aktive Immunität behandelt werden. Der Name aktive Immunisierung stammt von EHRLICH, der diese Bezeichnung in treffender Weise einführte im Gegensatz zur passiven Immunisierung, welche in den folgenden Kapiteln von WASSERMANN und FRIEDBERGER behandelt werden wird. Wir verstehen unter passiver Immunität eine Immunisierung, bei welcher der zu immunisierende Organismus sich nicht aktiv an der Neubildung von Schutzstoffen beteiligt. Die Uebertragung der Schutzstoffe erfolgt hier im wesentlichen durch das Serum aktiv immunisierter Tiere, in dem sie enthalten sind, auf die frischen Tiere. Der tierische Organismus leistet außer der Resorption der fertigen Schutzstoffe verhältnismäßig wenig Arbeit, um in den Zustand der Immunität zu gelangen. Die passive Immunität ist nur so lange vorhanden, wie die einverleibten Schutzstoffe im Organismus des Tieres vorhanden sind. Sobald das fremde Serum und mit ihm die spezifischen Körper wieder ausgeschieden sind, was nach einigen Wochen, höchstens Monaten der Fall ist, so ist auch die Immunität erloschen.

Im Gegensatz hierzu wird die aktive Immunität von einem Individuum erworben durch eine Arbeitsleistung. Der Organismus, welcher aktiv immunisiert wird, macht eine Reaktion durch, die der Ausdruck einer erhöhten Zellthätigkeit ist. Die erhöhte Zellthätigkeit wird ausgelöst durch Reize, wie sie von den einverleibten Krankheitserregern oder ihren Giften, sobald diese zur Resorption gelangen, ausgeht. Durch diese Zellthätigkeit, die im Sinne der Physiologie und Mechanik eine Arbeitsleistung darstellt, wird eine Zustandsänderung oder Umstimmung gewisser Zellen des Körpers herbeigeführt. Die Versuche von PFEIFFER & MARX über die Bildung der Antikörper bei Cholera sowie WASSERMANNS Bindungsversuche bei Tetanus sprechen dafür, dass bei den verschiedenen Infektionskrankheiten verschiedene Zellgruppen des Organismus vorwiegend für die Bindung der Gifte und Erzeugung der Immunkörper in Thätigkeit treten. Der Tierkörper muss sich die Stoffe, mittelst deren er sich vor den Bakterien schützen kann, erst selbst bilden und zwar unter der Einwirkung der Krankheitserreger, mögen diese nun in vollvirulentem, abgetötetem oder abgeschwächtem Zustande ihm einverleibt sein. Diese Schutzstoffe sind daher spezifisch d. h. nur gegen die Bakterienart wirksam, mit deren Hilfe sie dargestellt sind, und treten meist erst am 5.—10. Tage nach der Einverleibung des immunisierenden Agens auf.

*) Auf die Beziehungen der Phagocyten zur aktiven Immunität braucht in diesem Kapitel nicht hingewiesen zu werden, da bereits aus METSCHNIKOFFS eigener Feder weiter oben diese Verhältnisse gewürdigt sind.

Der Versuch zeigt, dass mit dem Auftreten solcher Schutzstoffe auch die Unempfänglichkeit des Individuums gegen die spezifische Ursache einzutreten pflegt.

Mehrere Forscher, unter ihnen Buchner, nahmen an, dass die spezifischen, den Eintritt der Immunität kennzeichnenden Stoffe direkte Umwandlungsprodukte der Bakterien oder ihrer Gifte seien. Diese Anschauung musste allerdings aufgegeben werden. Versuche von Kolle[35-36] am Menschen, sowie spätere von Friedberger[16] an Kaninchen mit Cholerabakterien bewiesen, dass die Produktion der baktericiden Immunkörper nach aktiver Immunisierung in keinem Verhältnis steht zur Menge der einverleibten Bakteriensubstanz. Durch 1 mg abgetöteter Bakteriensubstanz beim Menschen werden nach des Verf. Versuchen Bakteriolysine erzeugt, welche viele Tausend Milligramm Choleravibrionen im Meerschweinchenversuch auflösen. Das Auftreten der bakteriolytischen Immunkörper, der Träger und Indikatoren der Immunität, ist also auf Grund dieser Versuche, wie Pfeiffer treffend sagt, aufzufassen als spezifische Sekretion auf spezifische Reize. Ich möchte den neuen Zustand, der nach Ablauf des spezifischen Reizes zurückbleibt, und unter Umständen mit Immunität bezeichnet werden kann, erklären als eine erworbene, latente Fähigkeit gewisser Zellen, auf den spezifischen kleinsten Reiz sofort in maximaler Weise spezifisch zu reagieren, viel stärker, als der normale Organismus imstande ist. Die aktive spezifische Immunität ist daher zum großen Teile als eine Aenderung des Zustandes der spezifischen Reizbarkeit gewisser, für jede Krankheit vielleicht verschiedener Zellgruppen des Organismus zu definieren.

Aus diesen Begriffserklärungen geht hervor, dass die angeborene Immunität nicht hierher gehört, denn bei ihr ist der Nachweis der Arbeitsleistung des Organismus durch eine spezifische Ursache nicht zu erbringen. Es sind natürlich solche Fälle nicht unter den Begriff der angeborenen Immunität zu rechnen, wo z. B. ein Kind sich als typhusimmun erweist, nachdem es während der intrauterinen Zeit sich in einem mütterlichen Organismus befand, der an Typhus erkrankt war. Die angeborene Immunität, die im Gegensatz zur erworbenen aktiven Immunisierung nicht spezifisch ist, fällt mit dem Begriff der natürlichen Immunität zum großen Teile zusammen und ist dort besprochen.

Dass ein Zusammenhang zwischen natürlicher und erworbener Immunität gedacht werden kann, darauf hat in Anlehnung an Kruse, Denys & Kaisin, Th. Müller hingewiesen. Nicht, wie man es erwarten sollte, denkt sich Müller die erworbene Immunität als eine spezifisch oder nicht spezifisch gesteigerte natürliche, sondern er betrachtet jede, auch die scheinbar natürliche Immunität als eine erworbene. Es giebt nach diesem Autor keine präformierten Schutzkräfte, mittels deren sich ein Organismus einer Infektion entledigt; jeder Schutzstoff wird im Momente der Infektion erst lokal gebildet. Diese lokale Schnell-Immunisierung soll eine natürliche Immunität des Gesamtorganismus unter Umständen vortäuschen.

Gegen die Richtigkeit dieser Hypothese sprechen allerdings die Tierversuche, mittels deren man eine Vielheit präformierter Schutzstoffe (bakteriolytische Immunkörper, Ambozeptoren) in fast jedem normalen Tier- und Menschenserum gegenüber verschiedenen Bakterienarten nachweisen kann (Pfeiffer & Issaeff und Friedberger u. a.).

Am bekanntesten ist, dass sich die Widerstandsfähigkeit gegen verschiedene Krankheiten künstlich herabsetzen lässt. So z. B. lässt sich durch Phloricinfütterung bei Tieren ein künstlicher Diabetes und damit

Empfänglichkeit für Krankheiten, für welche diese Tiere nicht empfänglich waren, herbeiführen. Umgekehrt lässt sich durch verschiedenartige Eingriffe eine erhöhte Widerstandsfähigkeit des Organismus experimentell erzeugen. Diese künstlich erzeugte Resistenz, wie sie allgemein seit den Untersuchungen von Pfeiffer und Issaeff über die Resistenz gegen Cholera genannt wird, ist nicht spezifisch im Gegensatz zur künstlichen spezifischen Immunisierung, welche uns in diesem Kapitel beschäftigen soll. Die künstliche Resistenz kann eine allgemeine oder lokale sein. Sie ist von verhältnismäßig kurzer Dauer und beruht meist auf der Erzeugung einer allgemeinen oder lokalen Entzündung und Hyperleukocytose. Wahrscheinlich werden durch den Zerfall der übermäßig erzeugten Leukocyten auch noch gelöste chemische Stoffe wirksam, welche bei der Resistenz eine Rolle spielen. R. Pfeiffer nimmt neuerdings an, dass durch den Entzündungsprozess ein Transport der baktericiden Stoffe des Gesamtblutes an den Ort, an dem erhöhte Resistenz erzeugt ist, stattfindet. Am klarsten hat zuerst Issaeff[28] diese Verhältnisse experimentell bewiesen. Er konnte zeigen, dass sich bei Meerschweinchen ein vorübergehender Schutz gegen die intraperitoneale Cholerainfektion durch subkutane oder intraperitoneale Injektion von Bouillon, Harn, physiologischer Kochsalzlösung, Tuberkulin, Nukleïn, Blutserum, Blut u. s. w. erzeugen lässt. Issaeff konnte ferner zeigen, dass die Widerstandsfähigkeit gegen die Cholerainfektion erloschen war, sobald die allgemeine oder lokale Hyperleukocytose, welche diesem Eingriffe folgte, verschwunden war. Mit dem Ablaufe des Entzündungszustandes des Peritoneums verschwanden auch die baktericiden Körper aus ihm.

Durch diese exakten Versuche werden manche Thatsachen verständlich, die unter den Begriff der künstlichen Resistenz fallen, aber nicht so ohne weiteres der direkten Beobachtung und experimentellen Untersuchung zugänglich sind. So ist z. B. von Fodor darauf hingewiesen worden, dass durch Alkalisierung des Blutes sich bei manchen Tierarten eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen bakterielle Infektionen erzeugen lässt. Auch in diesen Fällen wird eine Hyperleukocytose neben der Vermehrung des Alkaleszenzgehaltes und einer Erzeugung von nichtspezifischen Stoffen in Rechnung zu ziehen sein. Auch zur Erklärung der Wirkung der Einverleibung von Fleischextrakt und Salzlösung, die von Curt Müller (citiert nach Dieudonné) zur Steigerung der natürlichen Resistenz der Ratten gegen Milzbrand benutzt sind, dürften die Issaeffschen Versuche heranzuziehen sein.

Die Wirkung von Blutstauung, wie sie bei der Bierschen Stauungshyperämie mittelst elastischer Umschläge erzeugt wird und zur Behandlung der Gelenktuberkulose nicht ohne gewisse Erfolge von Bier herangezogen ist, ist durch lokale Resistenzsteigerung im Bereiche des umschnürten Gliedes zu erklären. Es lässt sich experimentell bei Kaninchen nachweisen, dass in dem Exsudat, das die Gewebe eines abgeschnürten Gliedes reichlich durchtränkt, Milzbrandbazillen, für welche dieses Tier sonst sehr empfänglich ist, verhältnismäßig rasch zu Grunde gehen. Wie Versuche von Noetzel, Hahn u. a. zeigten, haben die infolge von Stauungshyperämie erzeugten Transsudate auch im Reagenzglase erheblich stärkere baktericide Wirkung als das normale Blutserum derselben Tierart.

Diese wenigen Beispiele werden genügen, um den Unterschied zwischen erworbener Resistenz und erworbener Immunität zu demonstrieren.

Die aktive spezifische Immunität kann auf verschiedene Weise erworben werden und zwar entweder durch spontane natürliche Erkrankung oder durch künstliche Infektion. Nicht alle Infektionskrankheiten hinterlassen eine dauernde Immunität. Bei manchen Infektionskrankheiten kommt eine Immunität vielleicht überhaupt nicht zustande. Bei der Mehrzahl der Infektionskrankheiten finden wir allerdings nach dem Ueberstehen der natürlichen Erkrankung eine Immunität. Von besonderer Wichtigkeit ist, dass nicht nur nach den schweren und ausgeprägten, sondern häufig nach ganz leichten, kaum merkbaren Erkrankungen eine recht langdauernde Immunität hergestellt wird. Von Scharlach, Masern, Pocken, Typhus, Rinderpest ist es bekannt, dass sie im allgemeinen ein Individuum nur einmal befallen. Es tritt nach der Erkrankung eine Immunität für Lebenszeit auf. Bei Erkrankungen an Cholera, Pest und Diphtherie erstreckt sich die Immunität meistens über viele Jahre hinaus. Bei Pneumokokken-, Streptokokken- und Staphylokokkenerkrankung und einigen anderen ist die Immunität von außerordentlich wechselnder Dauer. Bei manchen Individuen ist sie eine langdauernde, bei anderen so kurzdauernd, dass man kaum von einer spezifischen Immunität, sondern nur von erhöhter Resistenz für eine bestimmte Zeitdauer sprechen kann. Zur Erklärung dieser eigenartigen Verhältnisse können einmal individuelle Unterschiede der Menschen und Tiere herangezogen werden; sodann spielen die Virulenz und Immunisierungskraft der Infektionsstoffe (Verschiedenheit im Rezeptorenapparat) eine Rolle.

Im Gegensatz zur natürlichen spezifischen Immunisierung, wie sie durch das Ueberstehen von Infektionskrankheiten, sei es leichten, sei es schweren Attacken derselben, spontan erzielt wird, steht die künstliche spezifische Immunisierung, die vielfach mit dem Begriff der Schutzimpfung zusammenfällt. Wir müssen bei der spezifischen Immunisierung eine Immunität gegen die Infektionsstoffe (Bakterien und Protozoën) selbst streng trennen von der Immunität gegen die Gifte der Mikroorganismen, speziell gegen die Toxine. Die Giftimmunität soll hier nicht besprochen werden. Abgesehen davon, dass dieselben im Zusammenhange mit der passiven Immunisierung, im besonderen der Gewinnung der Antitoxine in einem folgenden Kapitel dargestellt wird, sind die löslichen sezernierten Gifte, welche nicht Derivate der Bakterienleibessubstanz sind, zur Schutzimpfung nicht zu verwenden. Denn um höhere für die Praxis allein brauchbare Grade von Giftimmunität zu erzielen würden auch größere Mengen von Gift einverleibt werden müssen. Hiermit ist aber stets eine gewisse Gefahr für das zu immunisierende Individuum verbunden. Wenn daher die direkte aktive Giftimmunisierung beim Menschen nicht zu empfehlen ist, so kommt dafür die Zuführung der Antitoxine, welche beim Tier durch Vorbehandlung mit Toxinen in größeren Dosen d. h. also durch aktive Immunisierung mit Giften gewonnen sind, in erster Linie in Frage, worüber das Nähere in dem Kapitel Antitoxine auseinandergesetzt wird.

Immunisierungsmethoden.

Die Einverleibung von Substanzen, in denen die Infektionsstoffe (Bakterien oder Protozoën) enthalten sind, erzeugt eine Immunität, welche sich gegen die spezifischen Mikroorganismen selbst richtet.

Die verschiedenen Methoden, welche für die Immunisierung vorgeschlagen sind, lassen sich am besten in folgendes Schema einteilen:

I. Aktive Immunisierung mit Infektionserregern allein,
   1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern,
   2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern,
   3. mit abgetöteten Infektionserregern, die in ihrer Form erhalten sein, mechanisch zerkleinert oder chemisch in Lösung gebracht sein können.

II. Aktive Immunisierung kombiniert mit passiver Immunisierung,
   1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern,
   2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern,
   3. mit abgetöteten Infektionserregern.

Die verschiedenen Methoden der aktiven Immunisierung sind in Bezug auf die Schutzkraft, welche sie verleihen, keineswegs gleichwertig. Je nachdem die aktive Immunisierung allein, oder die aktive kombiniert mit der passiven angewandt wird, ist der Eintritt der Immunität, vom Augenblick der Einverleibung des Immunisierungsmittels ab gerechnet, ein verschiedener. Bei der mit der passiven kombinierten aktiven Immunisierung tritt die Immunität sofort infolge der fertig in dem Serum zusammen mit dem Infektionsstoff einverleibten Schutzstoffe auf, bei der aktiven Immunisierung allein tritt die Immunität meist zwischen dem 5.—10. Tage auf. Die Reaktion des Organismus beginnt naturgemäß, sobald die Immunisierungsstoffe resorbiert werden, und führt schon bald zur Bildung der spezifischen Stoffe (Bakteriolysine, Agglutinine, Antitoxine). Bis zum 5. Tage werden diese Körper allerdings vorwiegend in der Milz und dem Knochenmark, den Hauptbildungsstätten derselben, aufgespeichert, wie z. B. für die Choleraimmunisierung R. Pfeiffer & Marx, für die Typhusimmunisierung A. Wassermann nachwiesen. Erst am 5. Tage beginnt ein Uebergang der spezifischen Stoffe in größerer Menge in das Blut. Sobald der zur Bindung der Bakteriensubstanz an die Zellen führende Reiz ganz abgeklungen ist, hört auch die Bildung und Abstoßung der Immunkörper (Ambozeptoren) auf. Es werden dann freie im Blute kreisende Ambozeptoren natürlich nicht mehr zu finden sein; wohl aber kann die Zustandsänderung der Zellen, wie oben begründet, zeitlebens bestehend sein. Am verständlichsten wird diese Thatsache, wenn man an die Ganglienzellen des Großhirns denkt. Reize, welche diese Zellen getroffen haben, können eine unter Umständen für die ganze Lebenszeit des Individuums zurückbleibende Wirkung entfalten, wie sie sich in Erinnerungsbildern z. B. entwickelt. Die rein chemisch-physikalische Theorie, wenn sie nur das Gesetz der chemischen Massenwirkungen berücksichtigt, würde hier im Stiche lassen.

Bis zum Eintritt der Immunität ist im allgemeinen eine erhöhte Empfänglichkeit des Individuums festzustellen. Mit Hilfe der Ehrlichschen Theorie lässt sich diese Thatsache ohne Schwierigkeiten erklären. Da nämlich die spezifische Immunisierung als eine Steigerung der natürlichen Immunität aufgefasst werden kann und so zustande kommt, dass die Rezeptoren des Immunisierungsstoffes an die Ambozeptoren der Körperzellen herantreten, indem sie sie binden, so wird bis zum Abstoßen der freiwerdenden, überschüssig infolge dieser Bindung erzeugten Ambozeptoren ein geringerer Gehalt des Körpers an freien Ambozeptoren vorhanden sein.

Die durch aktive Immunisierung erzeugte Immunität äußert sich nun verschiedenen Infektionsweisen gegenüber verschieden. Es kann z. B. durch ein Immunisierungsverfahren eine Immunität von erheblicher Intensität gegenüber den natürlichen Infektionen erzeugt werden. Bei experimenteller Einverleibung größerer Bakterienmengen aber kann die gegen die natürliche Ansteckung ausreichende Immunität im Stiche lassen. Sobald nämlich die intracellulären Gifte der Bakterienzellen, welche letztere in dem immunisierten Tiere gerade unter dem Einflusse der spezifischen Schutzstoffe der Auflösung verfallen, in zu großer Menge frei und resorbiert werden, kann der Tod der Tiere infolge der Giftwirkung eintreten. Denn die Bakterienimmunität, wie sie durch die hier zu besprechende Methode der Schutzimpfung erzeugt wird, ist keine antitoxische. Ein gegen die lebenden Pest-, Cholera-, Typhus- u. s. w. Infektionsstoffe geschützter Organismus ist gegen die Vergiftung mit den Bakterienzellgiften der genannten Infektionserreger, sobald diese Gifte nur in genügender Menge in dem immunen Organismus zur Wirkung gelangen können, machtlos. Zudem muss bei den meisten künstlichen Infektionen die Dosis des Infektionsstoffes erheblich größer gewählt werden, als sie bei natürlichen Ansteckungen in Aktion tritt. Dadurch werden bei experimenteller Infektion große Mengen von spezifischen Schutzstoffen sofort lokal gebunden. Diese Erwägungen dürfen bei Immunisierungsversuchen, wie sie namentlich in Laboratorien ausgeführt werden, nie vergessen werden. Bei vielen Infektionserregern, die von den verschiedensten Körperteilen einzudringen vermögen, hat der Ort der Infektion eine große Bedeutung für die Wirksamkeit der Schutzimpfung. Während z. B. das Pasteursche Milzbrandimmunisierungsverfahren einen ziemlich sicheren Schutz gegen die kutane Milzbrandinfektion bietet, lässt beim Fütterungsmilzbrand, gegenüber der Sporeninfektion vom Darmkanal aus, dieses Verfahren in einem großen Prozentsatze der Fälle im Stiche.

Kriterien für die Beurteilung der Methoden.

Es ist notwendig, ganz bestimmte Kriterien für die Beurteilung der verschiedenen Immunisierungsverfahren und das Zustandekommen oder Nichtzustandekommen einer wahren Immunität heranzuziehen. In erster Linie kommt hier das Experiment in Frage. Der Tierversuch kann in der Hand des Geübten und, sobald nur gewisse Fehlerquellen, wie sie die oben auseinandergesetzten Resistenzerscheinungen bedingen können, vermieden werden, außerordentlich eindeutige und unwiderlegliche Thatsachen bezüglich der Immunitätsverhältnisse an den Tag legen. Das gleiche gilt für die Beobachtung am Menschen, sobald es sich um Krankheiten handelt, für welche die Mehrzahl aller Menschen empfänglich ist und welche leicht wahrnehmbare, unzweideutige Symptome hervorrufen. Wenn man z. B. beobachtet, dass Menschen, welche mit Kuhpocken geimpft sind, für die Ansteckung mit natürlichen Pocken nicht mehr empfänglich sind, so beweist eine solche Beobachtung die Wirksamkeit des Immunisierungsverfahrens, selbst wenn die Beobachtungsreihe nur eine ganz kleine Anzahl von Menschen umfasst. Auch bei manchen Tierkrankheiten, z. B. bei der Rinderpest, können ganz kleine Beobachtungsreihen viel beweisen. Denn die Rinderpest ist eine Krankheit, welche fast jedes Rind befällt und eine Mortalität von mehr als 90% besitzt. Bei allen Krankheiten, bei denen die Mortalität nur eine geringe ist

und auch der Charakter der Epidemie infolge verschiedener Virulenz des Infektionsstoffes und anderer Bedingungen erfahrungsgemäß wechselt, sind kleine Beobachtungsreihen nicht ausreichend. Es ist in diesen Fällen die Statistik heranzuziehen. Man muss sich stets vor Augen halten, dass die medizinische Statistik außerordentlich viel leisten kann, wie sie uns über einzelne epidemiologische Fragen bereits Aufschluss gegeben hat, aber man muss andererseits stets bedenken, dass eine große Anzahl von Fehlerquellen gerade bei den auf Zahlenberechnungen sich aufbauenden Schlussfolgerungen in diesen epidemiologischen Fragen mit unterlaufen kann. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Immunisierungsmethode nicht obligatorisch für alle Bewohner eines von der Seuche heimgesuchten Distriktes durchgeführt wird, sondern wenn nur ein Teil der Bewohner geimpft wird. Derartige Verhältnisse liegen z. B. in Indien vor, bezüglich der Schutzimpfungen gegen Cholera und Pest, wie sie von Haffkine ausgeführt sind, oder z. B. der von Murata in Japan nach Kolles Methode durchgeführten Choleraschutzimpfung. Aber selbst bei obligatorischer Impfung aller Einwohner in bestimmten Distrikten sind die Schlüsse über die Erfolge der Impfung häufig mit großer Reserve aufzunehmen, weil andere Einflüsse, die wir vielleicht gar noch nicht kennen, bei dem Erlöschen einer Epidemie in Frage kommen können. Die zeitlichen Schwankungen, wie sie manche Krankheiten aufweisen, sind ja bekannt; es kann durch zeitliche Koinzidenz solcher Schwankungen ein Erfolg einer Immunisierungsmethode vorgetäuscht werden. Bei Krankheiten, bei denen viele leichte Fälle vorkommen und bei denen die medizinische Statistik an sich schon ziemlich fehlerhaft ist, werden bezüglich der Beurteilung des Wertes von Schutzimpfungsverfahren die Fehler der Statistiken unter Umständen zum Teil außerordentlich groß sein können (Bitters Kritik an Haffkine).

Für die Bewertung der Höhe der Immunität, die durch ein bestimmtes Verfahren erzielt wird, namentlich für vergleichende Studien, über die Dauer und den Eintritt der Immunität kommt in erster Linie der Nachweis von spezifischen Blutveränderungen, welche infolge der Schutzimpfung eintreten, in Frage. Die Antitoxine kommen aus den oben auseinandergesetzten Gründen für die Schutzimpfung weniger in Betracht. Wir kennen bis jetzt noch keine Schutzimpfung mit löslichen Toxinen, die praktisch verwendbar wäre. Die Agglutinine sind als Indikatoren für die Immunität auch nicht zuverlässig. Wir wissen jetzt, dass das Auftreten von Agglutininen nicht in direktem Zusammenhange mit dem Eintritt der Immunität zu stehen braucht. Agglutinine können z. B. nach dem Ueberstehen eines Typhus, durch welchen das betreffende Individuum immun geworden ist, völlig im Blutserum, dem dabei starke spezifisch-baktericide Substanzen innewohnen, fehlen, wie Stern, Verfasser u. a. nachwiesen. Die Bildung der Agglutinine ist vielmehr aufzufassen als der Ausdruck einer Infektionsreaktion. Damit soll allerdings nicht in Abrede gestellt werden, dass ein hoher Gehalt des Serums an Agglutininen nicht Schlüsse auf Immunität gestattete. Namentlich bei künstlicher Immunisierung von Tieren mit steigenden Dosen gehen hohe Immunitätsgrade häufig parallel mit dem hohen Gehalt des Blutes an Agglutininen. Aber als Indikator für die Höhe eines erzielten Immunitätsgrades sind die Agglutinine nicht brauchbar. Denn bei manchen Bakterien z. B. bei den Tuberkelbazillen lassen sich bei Tieren stark agglutinierende Sera erzeugen, deren Schutzwert sonst gleich Null ist (R. Koch, v. Behring & Römer, Arloing & Courmont). Die wichtigste

Rolle für die Beurteilung der Schutzimpfungsverfahren mittelst spezifischer Blutveränderungen spielt das Auftreten der Bakteriolysine und Schutzstoffe. Diese von R. Pfeiffer zuerst im Choleraserum gefundenen Körper sind bei Cholera- und Typhusschutzimpfungen mit Erfolg zum Vergleich verschiedener Verfahren herangezogen worden (Kolle, R. Pfeiffer & W. Kolle, Wright & Semple, Bassenge & Rimpau, Wassermann). Man darf zwar nicht vergessen, dass es Menschen giebt, die gegen eine Krankheit, z. B. Typhus, der früher von ihnen überstanden ist, immun sind und doch keine spezifischen Typhusbakteriolysine in ihrem Blute haben. Andererseits ist nicht zu vergessen, dass die Bakteriolysine mit den spezifischen Stoffen identisch sind, welche bei der spontanen Heilung mancher Infektionskrankheiten die Vernichtung der Infektionserreger bedingen. Bei Menschen, welche Cholera und Typhus überstanden haben, sind die während der Rekonvaleszenz auftretenden Bakteriolysine identisch mit den Schutzstoffen, welche bei der Immunisierung von Menschen und Tieren entstehen und sich durch den Tierversuch, am leichtesten bei Meerschweinchen, nachweisen lassen. Ein agglutinierendes Cholera- oder Typhusserum, dass infolge chemischer Eingriffe keine Bakteriolysine enthält, wie sie sich durch den Pfeifferschen Versuch nachweisen lassen, schützt Meerschweinchen auch nicht gegen experimentelle Typhus- oder Cholerainfektion. Die Annahme der meisten Forscher auf diesem Gebiete geht heutzutage dahin, die Bakteriolysine und Schutzstoffe als einen ziemlich zuverlässigen Indikator für die Höhe des erreichten Impfschutzes aufzufassen. Auch bei Krankheiten, deren Erreger wir nicht kennen, kann man diese Stoffe, wenn auch mit größeren Schwierigkeiten, benutzen, so z. B. bei der Rinderpest. Umgekehrt ist das Ausbleiben einer Bildung von spezifischen Stoffen als Folge der einmaligen Immunisierung z. B. bei der Schutzpockenimpfung, Milzbrandimmunisierung u. s. w. nicht als Beweismittel gegen den Eintritt einer Immunität zu verwerten. Da, wo spezifische Stoffe nachzuweisen sind, können sie aber auch als Anhaltspunkte für die Dauer des erzielten Impfschutzes (Cholera und Typhus) herangezogen werden. Bezüglich der Intensität des durch ein Verfahren erzielten Schutzes lässt sich im allgemeinen sagen, dass dieselbe abhängig ist einmal von der Art des Impfstoffes und zweitens von individuellen und Rassenunterschieden des Impflings. Je größer die Dosis des Impfstoffes unter sonst gleichen Bedingungen ist, je heftiger die Attacke, welche der Körper infolgedessen durchmacht, sich gestaltet, desto stärker ist im allgemeinen der Impfschutz. Jedoch gilt dies nicht als allgemeines Gesetz, sondern wir finden gerade bei einigen Krankheiten, dass das Ueberstehen eines leichten Anfalles der natürlichen Erkrankung oft einen ebensogroßen Schutz hinterlässt, wie das Ueberstehen eines schweren Anfalles. Was für die natürliche Infektion gilt, besteht auch zu Recht bei der künstlichen Immunisierung. Für den letzteren Fall sind die Verhältnisse allerdings noch nicht allseitig geklärt. Darin sind sich alle Immunisatoren aber wohl ziemlich einig, dass nicht jede Kultur gleich geeignet zur Immunisierung ist. Das gilt nicht nur für lebende, sondern vor allem für abgeschwächte Infektionserreger. Mit Recht betont man deshalb neuerdings, dass es notwendig ist, jede zur Immunisierung dienende Kultur auf ihre immunisatorische Kraft zu prüfen. Diese Kraft soll nach Wassermann mit dem Rezeptorenapparat der Bakterienzelle in Beziehung stehen. Je mehr Rezeptoren, desto größer der Immunisierungswert. Bei gewissen endemischen Krankheiten

ist eine Bekämpfung ohne Schutzimpfung, namentlich in einigen tropischen Ländern, wohl kaum möglich.

Bei abgetöteten Impfstoffen darf die Dosis nicht zu gering gewählt werden. Die neuerlichen Angaben von BASSENGE & RIMPAU, dass sich durch mehrmalige Injektion minimalster Menge von Kulturenmasse ($^1/_{15}$ bis $^1/_5$ mg Agarkultur) z. B. bei Typhus abdominalis der gleiche Titerwert wie bei einmaliger Injektion größerer Menge, 2—4 mg erreichen lässt, bedarf noch der Bestätigung.

Es spielt bei der Reaktion, welche der Organismus infolge der Einwirkung der lebenden oder abgetöteten Infektionserreger durchmacht, die individuelle Empfänglichkeit oder eventuelle Rassenunterschiede eine Rolle. Bei abgetöteten oder abgeschwächten Impfstoffen verleiht die mehrmalige Injektion ceteris paribus einen größeren Schutz als die einmalige Injektion. In kranken, infizierten oder schwächlichen Organismen verläuft die Reaktion in anderer Weise als in gesunden. Die Ursachen dieser Erscheinungen sind sehr komplexer Natur, sie lassen sich auch nach der EHRLICHschen Seitenkettentheorie erklären, vorausgesetzt, dass man den Begriff des Reizes noch in umfassenderer Weise als es bisher von den meisten Autoren geschehen ist, welche sich mit diesen Fragen vom theoretischen Standpunkte aus beschäftigt haben, berücksichtigt. Die ersten Versuche, welche KOLLE[35, 36] seinerzeit mit Immunisierung gegen Cholera an Menschen anstellte, zeigten bereits, dass auf Einverleibung ganz minimaler Bakterienmengen eine ganz gewaltige Produktion von Antikörpern seitens des Organismus stattfindet. Die quantitativ nachweisbare Menge der durch Injektion von 2 mg abgetöteter Choleravibrionen erzeugten spezifischen Cholerabakteriolysine ist so groß, dass sie durch die quantitativen Beziehungen von Bindung der Bakterienrezeptoren an die Zellenambozeptoren allein nicht erklärt werden kann. Das Missverhältnis zwischen Arbeit und Gegenleistung ist, wenn man rein chemische Bindungs- und Affinitätsgesetze als maßgebend betrachten wollte, zu groß. Hier muss eben der Begriff des **Reizes** eingefügt werden, ohne den wir weder die Entstehung der Antikörper noch das Zustandekommen der Immunität überhaupt vom biologischen Standpunkte aus erklären können. Der Reiz, welchen die einverleibten 2 mg Cholerakultur z. B. lokal auf den Gesamtorganismus der Geimpften entfalten — wir sehen die Folgen dieses Reizes zum Teil als heftige Reaktion des Körpers — führt zu einer vermehrten Zellthätigkeit, unter deren Einfluss die Produktion und Abstoßung der spezifischen Rezeptoren stattfindet, welche genügen, um 60000 Oesen Cholerabakterien im Meerschweinchenperitoneum abzutöten. Auch R. PFEIFFER[18] und A. WASSERMANN haben sich neuerdings auf Grund dieser sowie neuerer Versuche, die BRUCK mit Toxinen mit demselben Ergebnis angestellt hat, zu der gleichen Auffassung, wie sie bereits vom Verf. nach seinen ersten Versuchen gefolgert und mitgeteilt war, bekannt. Auch FRIEDBERGER ist auf Grund seiner Versuche an Kaninchen zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Er fand, dass nach intravenöser Einverleibung die gleiche Menge Cholerakultur eine vielfach größere Wirkung in Bezug auf Erzeugung von Ambozeptoren besaß als bei subkutaner oder intraperitonealer. Diese Tatsache läßt sich leicht mit Hilfe der Annahme erklären, dass der Reiz, welchen die Cholerabakterien auf die Antikörper bildenden Organe besitzen, die ausschlaggebende Rolle bei diesem Vorgange spielt.

I. Aktive Immunisierung ohne Kombination mit passiver.

1. Immunisierung mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern.

Das Prinzip ist angewandt bei verschiedenen Krankheiten der Menschen und Tiere. Man geht dabei von der Voraussetzung aus, dass die experimentelle Einverleibung des Infektionsstoffes an einer ganz bestimmten Körperstelle, wie man das hier ja in der Hand hat, einen anderen Krankheitsverlauf bedingt, als die natürliche Ansteckung. Am deutlichsten tritt die Idee dieses Prinzips bei der Cholera-Schutzimpfung zu Tage, wenn man nach Ferrans Vorbilde verfährt. Ferran [15] zeigte, dass die Cholerabakterien, welche bei Einverleibung per os vom Darm so außerordentlich deletäre Wirkungen für den Menschen entfalten, bei Einspritzung in das Unterhautzellgewebe so gut wie unschädlich sind. Sie erzeugen dort nur eine lokale, allerdings sehr schmerzhafte Reaktion, an die sich Fieber und Allgemeinsymptome anschließen, aber sie gehen zu Grunde im Unterhautzellgewebe, ohne eine Infektion des Körpers herbeizuführen. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Impfung gegen die Lungenseuche. Schon von Rochebryne (citiert nach Dieudonné) ist berichtet worden, dass die Bewohner Senegambiens ihre Rinder künstlich gegen die Lungenseuche dadurch schützen, dass sie etwas Saft von der Lunge eines an dieser Krankheit gestorbenen Tieres mittels eines Messerstichs gesunden Tieren an der Haut über der Schnauze einimpfen. Bei der Lungenseuche, wie sie in Europa vorkommt, ist schon von Willems [77] ein ähnliches Verfahren beschrieben worden. Es zeigte sich bei den Versuchen des Genannten, dass die Verimpfung von infektiösem Lungensaft auf die Bauchhaut gesunder Tiere eine tödlich verlaufende Krankheit hervorruft. Impft man dagegen dasselbe Material in das Unterhautzellgewebe des Schweifes, so erfolgt nur eine lokale mit Nekrose verlaufende Entzündung, infolge deren die Tiere nur leicht erkranken und zu gleicher Zeit gegen die natürliche Ansteckung immunisiert werden.

Schon lange vorher war die künstliche Uebertragung der Variola, die sogenannte Variolation, in China um das Jahr 1000 und seitdem auch in Indien von den Priestern in weitestem Umfange zur Ausführung gelangt. Es wurde dabei so verfahren, dass von Pockenkranken, die sehr leicht erkrankt waren, aus dem Pustelinhalt Material entnommen und an Fäden eingetrocknet wurde. Das angetrocknete Material stellte den Impfstoff dar und wurde gesunden Menschen in die Haut einverleibt. Von Lady Montague wurde dieses Verfahren im Jahre 1721 auch in Europa bekannt gemacht und ist, bis das Jennersche Schutzverfahren bekannt war, in großem Umfange angewendet worden. Die Mortalität war — das steht über allem Zweifel erhaben — bei dieser künstlichen Blatternerkrankung eine viel geringere als bei der natürlichen Ansteckung. Sie erreichte im Gegensatz zur letzteren, bei welcher sie 60—70% betragen kann, immerhin aber noch 10—15% und, da ferner durch diese künstliche Blatternimpfung, bei welcher ja ein vollvirulenter Infektionsstoff verwandt wird, die natürlichen Blattern auch noch verbreitet werden, weil solche künstlich Geblatterten sich genau so ansteckend erwiesen wie die natürlich an Blattern erkrankten Menschen, so wurde das Verfahren aufgegeben, allerdings erst gänzlich seit dem Bekanntwerden der Jennerschen Entdeckung. Gerade die Thatsache, dass von den künstlichen Blatternimpfungen Pockenepidemieen mit schwerer Mortalität ausgehen können,

zeigt, dass die geringere Mortalität bei der Variolation nicht auf Verwendung eines abgeschwächten Impfstoffes zurückzuführen ist, sondern auf den Umstand, dass das Virus nicht durch die natürlichen Eingangspforten (höchstwahrscheinlich die Schleimhäute), sondern von der Haut, einem verhältnismäßig wenig günstigen primären Angriffspunkte für das Blatterncontagium, ausgeht. Ein ganz ähnliches Verfahren stellt die künstliche Schafpockenimpfung dar. Bei dieser Krankheit der Schafe, welche den menschlichen Pocken außerordentlich ähnlich ist, wird in gleicher Weise die Krankheit künstlich übertragen. Das Verfahren besitzt die gleichen Nachteile wie das Variolationsverfahren, aber hat doch einen gewissen praktischen Wert.

Zu den Impfverfahren mit vollvirulenten lebenden Infektionserregern ist auch die Rinderpestimmunisierung mit Galle zu rechnen. Die Galle von Tieren, welche an Rinderpest gestorben sind, besitzt, wie R. Koch[29, 30] entdeckte, immunisierende Eigenschaften gegen diese Seuche, wenn sie gesunden Tieren in der Dosis von ca. 10 ccm unter die Haut gespritzt wird. Dem Verfasser (Ztschr. f. Hyg., Bd. 30) gelang es, in der Galle konstant durch Auszentrifugieren und mehrmaliges Waschen des Bodensatzes den vollvirulenten Rinderpestinfektionsstoff zu gewinnen. Der Bodensatz, welcher aus solcher Galle gewonnen war, tötete die Rinder genau so, wie das auf der Höhe der Krankheit entnommene infektiöse Blut. Hieraus geht hervor, dass die Galle der an Rinderpest verstorbenen Tiere die bisher rätselhafte Eigenschaft hat, den in ihr enthaltenen Infektionsstoff im Unterhautzellgewebe zu lokalisieren.

Endlich gehört hier auch die Schutzimpfung gegen Texasfieber (seuchenhafte Hämoglobinurie der Rinder) her. Während wir es bei den bisherigen Verfahren mit bakteriellen Krankheiten oder solchen, deren Erreger unbekannt sind, zu thun hatten, haben wir hier eine Krankheit vor uns, welche durch ein Protozoon, das Pyrosoma bigeminum, einen Blutschmarotzer, verursacht wird. Zur Schutzimpfung wird das Blut von Tieren entnommen, welche einen Anfall der Krankheit überstanden haben. Am besten eignen sich dazu junge Tiere, z. B. Kälber, denen einige Wochen nach einem Anfall das Blut, in dem sich mikroskopisch nur ganz spärliche Pyrosomen nachweisen lassen, entnommen wird. Dieses Blut wird unter aseptischen Kautelen gewonnen, defibriniert und nun gesunden Tieren intravenös oder subkutan einverleibt. Am besten eignen sich zur Schutzimpfung junge Tiere, weil sie resistenter sind als alte Tiere, namentlich trächtige Tiere und Milchkühe. Während die Mortalität bei der natürlichen Erkrankung, welche durch Vermittlung von Zecken erfolgt, im Durchschnitt 30—40% beträgt, ist bei dieser experimentellen Einverleibung die Mortalität nach den Versuchen von Theobald Smith, Pound, Kilborne, R. Koch, Theiler, Kolle, meist eine erheblich geringere. Bei der natürlichen Infektionsweise kommen höchstwahrscheinlich Entwicklungsformen der Parasiten zur Wirkung, welche infolge geschlechtlicher Vermehrung in den Zecken gebildet worden sind. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die geringere Mortalität der experimentellen Erzeugung der Krankheit darauf beruht, dass hier meistens nur ganz bestimmte Entwicklungsstadien der Parasiten, die einen ganz bestimmten Virulenzgrad besitzen, den Tieren einverleibt werden. Auch bei dem afrikanischen Küstenfieber der Rinder, einer dem Texasfieber ähnlichen Blutkrankheit des Rindviehes, ist von R. Koch eine auf ähnlichen Prinzipien beruhende Schutzimpfung empfohlen worden.

2. Immunisierung mit abgeschwächten Infektionserregern.

Die Abschwächung der Infektionserreger kann auf verschiedene Weise erfolgen und zwar a) mittels Passage des Infektionsstoffes durch verschiedene Tierarten, b) durch chemische, c) durch physikalische Mittel.

a) Das klassische Beispiel für die Abschwächung eines Infektionsstoffes mittelst Passage durch den Körper einer anderen Tierrasse ist die Abschwächung des noch unbekannten Variolavirus. Man hatte zuerst wohl im 18. Jahrhundert beobachtet, dass Menschen, welche die sogenannten Kuhpocken überstanden haben, gegen die menschlichen Pocken, die Variola geschützt sind. Jenner war der erste, welcher diese auch in seiner Heimat Glocester bereits unter dem Volke bekannte Thatsache näher studierte und sie im Jahre 1798 zuerst der wissenschaftlichen medizinischen Welt mitteilte. Wie spätere Untersuchungen, die auch bis in die neueste Zeit fortgesetzt sind, gezeigt haben, sind die Kuhpocken identisch mit echten menschlichen Pocken. Denn es ist gelungen, mit Saft von Menschenpocken durch Verimpfung auf Kälber Kuhpocken zu erzeugen (L. Pfeiffer, Freyer, u. a.). Deshalb werden diese Kuhpocken nicht nur z. B. beim Melken von einer Kuh auf die andere verimpft, sondern bei der gleichen Gelegenheit zuweilen auch auf Menschen, welche sich beim Melken an den Fingern verletzen. Jenner zeigte, dass auch von Mensch zu Mensch diese Kuhpocken weiter verimpft werden können, und gründete darauf sein Schutzimpfungsverfahren. Die Kuhpocken, vaccine genannt, ein »vaccin« im wahrsten Sinne des Wortes, sind so abgeschwächt, dass sie nur zu lokalen Erkrankungen an der Haut, den Impfpusteln, und zuweilen geringen Allgemeinerscheinungen, leichten Fieberbewegungen und Drüsenschwellung führen. Nie dagegen können schwere, oder tödliche Erkrankungen von der Impfung als solcher direkt ausgehen oder wirkliche Variola oder Varioloisepidemieen durch die Impfung hervorgerufen werden. Die Vaccination ist dagegen ein ideales Immunisierungsverfahren. Die Schutzkraft, welche das Jennersche Verfahren beim Menschen gegen die natürliche Infektion mit Variola hinterlässt, ist indessen keine zeitlich unbeschränkte. Während man anfangs annahm, dass Jenners Verfahren für Lebenszeit dem Geimpften Schutz verliehe, hat man sich durch die späteren Erfahrungen davon überzeugen müssen, dass dieser Schutz im allgemeinen nur auf 8 bis 10 Jahre Dauer zu veranschlagen ist. Man muss daher, um einen Menschen dauernd zu schützen, die Impfung in Zwischenräumen von ungefähr 10 Jahren wiederholen. Um die Wirksamkeit seines Verfahrens zu demonstrieren, wurden von Jenner und vielen anderen englischen Aerzten die mit Kuhpocken geimpften Individuen nach einiger Zeit mit echten Menschenblattern geimpft. Es zeigte sich dabei, dass nur äußerst selten die Blattern in Form einer schwereren Erkrankung bei den schutzgeimpften Personen zum Ausbruch kamen. Bei weitaus der Mehrzahl trat überhaupt keine Erkrankung auf die Blatterung ein und auch bei denen, bei welchen es zu einer allgemeinen Erkrankung kam, trat fast stets Genesung ein. Die Immunisation hinterlässt also eine mehr oder weniger komplette Immunität von wechselnder Dauer. Die Schwankungen sind nicht durch die Virulenz des Impfstoffes oder die Intensität der Reaktion, sondern durch die Individualität bedingt. In den Ländern, in welchen die Schutzpockenimpfung aller Kinder und

die Revaccination zwischen dem 10. und 12. Lebensjahre obligatorisch durch gesetzliche Maßnahmen garantiert und durchgeführt wird, sind die früher so gefürchteten Blatternepidemieen seitdem verschwunden, während in allen Ländern ohne Impfzwang die hohe Pockenmorbidität und -mortalität sich bis jetzt erhalten hat. Es zeigt sich, dass die politische Grenze, die ja auch die Grenze für die örtliche Verteilung der Schutzgeimpften und Nichtgeimpften ist, eine Mauer für die Weiterverbreitung des Infektionsstoffes von den von Pocken durchseuchten Ländern in pockenfreie Länder bildet. Die Uebertragung der Kuhpocken von Mensch zu Mensch, wie sie anfangs von Jenner in Form der Arm-zu-Armimpfung ausgeführt wurde, ist in den meisten Ländern mit Impfzwang heutzutage verlassen worden. An Stelle der humanisierten Lymphe wird jetzt fast allgemein die animale Lymphe angewendet. Sie wird von Kälbern gewonnen. Man überträgt das Contagium der Menschenpocken, Pustelinhalt von spontanen Variolafällen z. B. auf Kälber, erzielt auf diese Weise typische Kuhpocken und überträgt dieselben nun von Kalb zu Kalb weiter. Schon nach einer oder zwei Generationen kann man den Infektionsstoff von den Kälbern auf den Menschen zurückimpfen und erzeugt dort nur eine lokale Erkrankung, ganz wie sie Jenner bei seinen ersten Kuhpockenimpfungen hervorrief. Diese lokalen Impfpusteln (selbst eine einzige normal entwickelte Pustel genügt) erzeugen aber bei den geimpften Menschen eben den Schutz gegen das Pockencontagium. Die Gewinnung der Lymphe wird heutzutage in staatlichen oder privaten Anstalten ausgeführt, für deren Betrieb ganz bestimmte gesetzliche Vorschriften gelten, damit Impfschädigungen, wie sie durch unsaubere oder unsachgemäße Berührung des Impfstoffes bedingt sein könnten, vermieden werden. Dieselben beziehen sich auf die Wartung und Pflege der Tiere, die Stallräumlichkeiten, die Gewinnung des Impfstoffes, seine Abfüllung u. s. w. Eine zusammenfassende Uebersicht über die Geschichte der Pocken und einschlägige Verhältnisse findet sich bei Kübler, Geschichte der Pocken, Bibliothek von Coler, Bd. 2.

Das Prinzip der Abschwächung eines Infektionsstoffes durch Passage desselben durch andere Tierarten wurde von Pasteur (l. c.) in zielbewusster Weise zuerst beim Schweinerotlauf angewandt. Pasteur fand, dass die Schweinerotlaufbazillen, nachdem sie den Kaninchenkörper passiert hatten, für Schweine abgeschwächt wurden, dass sie dagegen nach Passage durch Tauben eine Steigerung ihrer Virulenz für Schweine erfuhren. Er verwandte zur Schutzimpfung zunächst den ersteren Impfstoff (Kaninchenvaccin) und spritzte 12 Tage später denselben Schweinen das stärkere Vaccin II (Taubenvaccin) subkutan ein. Das Pasteursche Verfahren hat zuweilen recht gute Resultate gegeben, ist aber später verlassen worden, weil sich die Virulenz des Infektionsstoffes durch die Abschwächungsverfahren doch nicht immer so überwachen ließ, dass man in ungefährlicher Weise das Verfahren in der Praxis anwenden konnte. Es spielt die Resistenz der Schweine eine große Rolle, insofern als feinere Rassen empfindlicher sind, als die wenig veredelten. Das Verfahren der Schutzimpfung gegen Schweinerotlauf nach Pasteur ist heutzutage allgemein verlassen. Es wird dafür heute meist das Verfahren der kombinierten aktiven und passiven Immunisierung angewendet, worauf weiter unten zurückgekommen werden wird.

Auch bei Milzbrand war eine Abschwächung durch Tierpassage gelungen. Da man aber andere Mittel hat, um den Milzbrandbacillus

noch sicherer abzuschwächen, so wird diese Methode der Abschwächung beim Milzbrand nicht mehr benutzt.

In neuerer Zeit ist von Koch, v. Behring[9] u. a. eine Immunisierung gegen Tuberkulose bei verschiedenen Tierarten Neufelds (Deutsche med. Woch., 1903) mittelst Tuberkelbazillen, welche vom Menschen stammen und für die Rinder kaum pathogen sind, versucht worden. Es handelt sich also höchstwahrscheinlich um Tuberkulosestämme, welche nicht für die an gegebene Species, bei der sie gefunden werden, sondern für eine andere Tierart, bei welcher sie dann als Immunisierungsmittel in Frage kommen, abgeschwächt sind. Daraus geht wieder hervor, dass die bei verschiedenen Tierarten z. B. beim Menschen und beim Rinde gefundenen Tuberkelbazillen einer Bakterienspecies gehören.

Von R. Koch ist bei einer Protozoënkrankheit, der sog. Tsetsekrankheit, deren Ursache das Trypanosoma brucei ist, eine Schutzimpfung, die auf ähnlichen Prinzipien beruht, wie sie hier besprochen werden, vorgeschlagen worden. Koch fand (Deutsch. Kolonialblatt, 1902), dass vom Rinde stammende Tsetseparasiten, nachdem sie eine Anzahl von Passagen durch Hunde gemacht hatten, bei Rückübertragung auf die Rinder nicht die schwere, stets zum Tode führende Trypanosomeninfektion zur Folge hatten, sondern eine leichte Erkrankung. Diese Beobachtung wurde von Schilling und anderen bestätigt. Es sind von Martini unter Kochs Leitung im Institut für Infektionskrankheiten größere Versuchsreihen mit den Tsetseparasiten, welche von Martini durch verschiedene Tierarten geschickt waren, nach ähnlichen Grundsätzen ausgeführt worden. Auch von Nocard, Laveran, Mesnil (Ann. Pasteur, 1902) sind solche Versuche angestellt worden. Wenngleich das Urteil noch nicht ganz darüber abgeschlossen ist (Schilling), ob es gelingt, durch diese experimentell einverleibten, abgeschwächten Tsetsetrypanosomen eine Immunität von längerer Dauer gegen die natürliche Ansteckung bei den geimpften Tieren zu erzielen, so darf doch die Thatsache als gesichert gelten, dass die Trypanosomen durch längeren Aufenthalt in einer Tierart ihre infektiösen Eigenschaften, ihre Fähigkeit, sich im Blute von anderen Tierarten zu vermehren, verlieren können. Es ist möglich, mittelst der abgeschwächten Parasiten Tiere gegen eine später folgende Einverleibung von vollvirulentem Blut tsetsekranker Tiere zu schützen.

b) Abschwächung durch chemische Mittel. Diese Methode, welche zuerst von Pasteur[51–61] angewandt wurde, und zwar bei der Abschwächung des Milzbrandes, bedient sich verschiedener chemischer Präparate. Es wird dabei so verfahren, dass Chemikalien, welche bakterienfeindliche oder entwicklungshemmende Eigenschaften besitzen, in ganz schwachen Konzentrationen den Nährböden zugesetzt werden. Durch länger dauernde Züchtung der Bakterien in diesen Nährböden gelingt es, eine Herabsetzung der Tierpathogenität der Kulturen zu erzielen. Bei Milzbrand kann zu gleicher Zeit auch bei Verwendung einiger Chemikalien neben der Abschwächung ein Verlust der Sporenbildung eintreten. Bei anderen Bakterien ist bisher eine Verwendung von chemischen Mitteln zur Herstellung von Vaccins nicht als zweckdienlich erkannt worden.

Der Sauerstoff der Luft hat für verschiedene Bakterien einen virulenzschädigenden Einfluss. So konnte Pasteur zeigen, dass die Abschwächung von Hühnercholerakulturen, welche beim Aufbewahren derselben in gewöhnlichen Kulturgefäßen erfolgt, auf der Wirkung des

Luftsauerstoffes beruht. Sobald der Zutritt des Sauerstoffes abgeschnitten wird, hält sich die Virulenz der Kulturen. Die Abschwächung vieler pathogener Mikroorganismen, wie sie sich in bakteriologischen Laboratorien ohne unser Zuthun bei Aufbewahrung und Fortzüchtung der Kulturen fortdauernd vollzieht, beruht zum großen Teile auf der Wirkung des Sauerstoffes der Luft. Bei Pestkulturen z. B. tritt die Abschwächung nicht oder nur in geringem Grade ein, wenn die Agarröhrchen, in denen die Kulturen gewachsen sind, abgeschmolzen werden.

c) Abschwächung durch physikalische Mittel. Das Licht, die Elektrizität, hoher Druck, sind bis jetzt nicht mit Erfolg zu einer Verwandlung von Kulturen pathogener Bakterien in Vaccins benutzt worden. Das Sonnenlicht wirkt ja bekanntermaßen schädigend auf die Bakterien ein. Es lässt sich aber hier gerade außerordentlich schwer der Zeitpunkt bestimmen, in dem die Kulturen genügend abgeschwächt sind, um als Vaccin benutzt zu werden. Meistens sind die Keime durch das Sonnenlicht bereits ganz abgetötet, ehe es zu einer Abschwächung gekommen ist. Auch wirkt das Sonnenlicht zu ungleichmäßig ein, um für diese Zwecke Verwendung zu finden. Dasselbe gilt für die verschiedenen anderen Lichtstrahlen, über welche wir jetzt verfügen: Röntgenstrahlen, Radium, Bogenlicht u. s. w.

Praktische Bedeutung für die Immunisierung besitzt die Abschwächung durch Wärme und Eintrocknung. Was die erstere betrifft, so ist sie zur Herstellung von Vaccins aus virulenten Milzbrand- und Rauschbrandkulturen benutzt worden von Pasteur, Roux, Chamberland[57–61] u. a. Die virulenten Milzbrand- und Rauschbrandkulturen, am besten asporogene Stämme, werden während einiger Monate bei Temperaturen zwischen 39 und 40° C gezüchtet. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass man den Grad der Abschwächung sehr genau bestimmen kann, weil der Prozess sehr langsam vor sich geht und von Tag zu Tag kontrolliert werden kann. Die Abschwächung eines virulenten Infektionsstoffes durch Eintrocknung findet vor allen Dingen bei der Tollwut Verwendung. Es handelt sich hier um die Abschwächung des Virus fixe. Dieses letztere wird aus sog. Straßenvirus, d. h. dem Tollwutgift hergestellt, wie es sich bei tollen Tieren, die auf der Straße Menschen anfallen und beißen, findet. Das Straßenvirus wird durch subdurale Impfung von Kaninchen zu Kaninchen übertragen und erleidet so schon eine erhebliche Abschwächung. Es wird weiter abgeschwächt, indem das Rückenmark der mit Virus fixe getöteten Kaninchen herausgenommen und bei 22° C in Flaschen über Kali causticum getrocknet wird. Man unterscheidet so ein ein-, zwei-, drei- und viertägiges u. s. w. Mark und hat damit zugleich den Grad der Abschwächung gekennzeichnet. Je länger das Mark getrocknet ist, desto mehr ist es abgeschwächt.

3. Immunisierung mit abgetöteten Bakterien.

Es ist vor allen Dingen das Verdienst von R. Pfeiffer, Brieger, Kitasato und Wassermann, die Frage der aktiven Immunisierung mittelst abgetöteter Kulturen im Tierversuch zuerst studiert zu haben. Diese Autoren zeigten auch, dass bei Cholera- und Typhusbakterien die spezifischen Bestandteile, und damit auch die Giftigkeit, welche derartige Bakterien für den tierischen Organismus besitzen, in erster Linie an die Bakterienzellleiber gebunden sind. Kolle übertrug als erster diese Prinzipien für den Menschen und legte die wissenschaftlichen Grund-

lagen für Anwendung von Immunisierungsverfahren mittelst abgetöteter Kulturen beim Menschen unter Benutzung der R. Pfeifferschen Methoden. Bei den meisten Bakterien konnten die gleichen Verhältnisse festgestellt werden, und nur bei wenigen (Diphtherie und Tetanus) zeigten sich die Bakterienleiber verhältnismäßig wenig giftig, während hier die Gifte als sezernierte Bakterienprodukte sich in Bouillonkulturen fanden. Die immunisierende Wirkung dieser sezernierten Giftstoffe ist aber gering gegenüber den lebenden Infektionserregern. Man kann in der That als ziemlich allgemeine Regel hinstellen, dass es zur Immunisierung gegen die Infektionserreger hauptsächlich der Wirkung der intracellulären Substanzen bedarf. R. Pfeiffer hat durch die Entdeckung der Bakteriolysine zuerst das Verständnis für die Wechselbeziehungen von Bakterienleibersubstanz und Bakteriolysin gefördert. Auf Grund der Ehrlichschen Theorie ist der Mechanismus der Bildung spezifischer Substanzen bei der Immunisierung völlig geklärt worden. Die bakteriolytischen Ambozeptoren verdanken ihre Entstehung der Bindung der intracellulären Rezeptoren der Bakterien in den Körperzellen. Es ist selbstverständlich, dass auch bei der Immunisierung mit abgeschwächten und vollvirulenten Infektionserregern die intracellulären Substanzen zur Wirkung kommen, ja noch mehr als bei der Einverleibung von abgetöteten Infektionserregern. Denn als Folge der Einverleibung abgeschwächter oder gar vollvirulenter Keime findet ja eine Vermehrung und, wenn die Reaktion des Organismus in Genesung übergeht, ein gewaltiges Zugrundegehen der im Körper zur Vermehrung gelangten Infektionserreger statt. Es werden so die intracellulären Gifte frei. Praktische Bedeutung besitzt die Immunisierung mit abgetöteten Bakterien hauptsächlich bei der Schutzimpfung gegen Cholera, Typhus und Pest.

Von Buchner[6] und M. Hahn[21] ist vorgeschlagen worden, die spezifischen Substanzen aus den Bakterienleibern durch Auspressen unter 400—500 Atmosphären Druck in löslicher Form zu gewinnen. Aus Cholera-, Typhus-, Tuberkulosekulturen haben diese Autoren solche Presssäfte hergestellt. In dem Presssaft sind in der Form erhaltene Bakterien nicht mehr vorhanden. Für viele praktische Immunisierungszwecke dürfte das Verfahren von Buchner und M. Hahn kaum in Frage kommen, weil z. B. die abgetöteten Typhus-, Cholera- und Pestkulturen im Unterhautzellgewebe der Geimpften außerordentlich rasch der Auflösung verfallen und sehr rasch aufgesaugt werden. Immerhin lässt sich vielleicht auf diese Weise eine bessere Dosierung des Impfstoffes erzielen. Bedeutung würde dieselbe haben bei Tuberkulosekulturen, weil die in ihrer Form erhaltenen Tuberkelbazillen außerordentlich schwer im tierischen und menschlichen Körper aufgelöst und resorbiert werden. Leider gelingt es aber nicht, mit den Presssäften aus den Tuberkulosekulturen nennenswerte Immunitätsgrade bei Versuchtieren gegen die nachfolgende Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen hervorzurufen.

Der Schutz, welcher durch die Einverleibung der abgetöteten Bakterienkulturen beim Menschen hervorgerufen wird, ist bei der Choleraimmunisierung, wie Untersuchungen des Verfassers zeigten, ebensogroß wie der durch die Einverleibung der gleichen Menge lebender virulenter Infektionserreger hervorgerufene. Es ergiebt sich dies aus der Untersuchung des Blutes auf den Gehalt an spezifischen Schutzstoffen; der Titer ist derselbe in beiden Fällen. Die Ursache dieses scheinbar paradoxen Verhaltens liegt darin, dass beim Menschen die subkutan einverleibten

Cholerabakterien keine Vermehrung erfahren. Sie werden außerordentlich rasch im Unterhautzellgewebe abgetötet und zerstört, und so kommen nur diejenigen Giftstoffe, welche in den injizierten Bakterien präformiert enthalten waren, zur Wirkung. Die Dosis der spezifischen immunisierenden Substanzen ist also gleich, mag man lebende oder abgetötete Cholerakulturen verwenden.

Hieraus ergiebt sich schon ohne weiteres, dass in den Fällen, wo eine Vermehrung der virulenten oder abgeschwächten Infektionserreger bei dem Impfling statthat, natürlich ein höherer Schutzgrad ceteris paribus zu erwarten ist, als bei Einverleibung gleichgroßer Mengen von abgetöteten Bakterien. Um die gleichen Effekte zu erzielen, müsste man also erheblich größere Dosen der abgetöteten Infektionserreger einspritzen, als es bei Verwendung der abgeschwächten notwendig ist, oder man wird durch mehrmalige Injektion abgetöteter Keime denselben Schutz zu erzielen suchen wie mit den lebenden. Man wird nicht erwarten dürfen, einen langdauernden Schutz durch die Einverleibung abgetöteter Infektionserreger bei jeder Krankheit zu erzielen. So z. B. ist bei der Pest, wie neuere Untersuchungen, die im Institut für Infektionskrankheiten von Kolle & Otto[37] ausgeführt sind, gezeigt haben, ein einigermaßen sicherer Schutz gegen Pest bei Meerschweinchen nur durch Einverleibung der lebenden Infektionserreger zu erzielen. Aber da man sich weder bei Pest noch bei Typhus und wohl überhaupt bei den meisten schweren Infektionskrankheiten, bei denen die Schutzimpfung praktisch in Frage kommen könnte, bei dem bisherigen Stande der Forschungen und, solange wir über keine neuen Methoden, die absolute Unschädlichkeit des Impfstoffes auch ohne Versuch am Menschen festzustellen, verfügen, kaum entschließen wird, die lebenden Infektionserreger dem Menschen einzuspritzen, so wird die Immunisierung mit abgetöteten Kulturen vorläufig noch das einzige Mittel sein, zu dem man zwecks aktiver Immunisierung des Menschen greifen kann. Aber man muss sich bewusst bleiben, dass der Impfschutz ein zeitlich und in Bezug auf seine Intensität verhältnismäßig beschränkter ist. Es sind in neuerer Zeit auch noch verschiedene andere Fragen aufgetaucht, die bei der Frage der Schutzimpfung, z. B. bei Typhus, in Betracht zu ziehen sind. Es sei hier nur auf Unterschiede im immunisatorischen Verhalten hingewiesen, welche Kulturen, die aus verschiedenen Typhusfällen gezüchtet sind, nach der Angabe einiger Autoren aufweisen sollen. Die größten Unterschiede von dem Typus des echten Typhusbacillus weist der sog. Paratyphusbacillus auf. Allem Anschein nach sind hier aber auch größere Unterschiede nicht nur in Bezug auf Tierpathogenität und Agglutination, sondern auch in Bezug auf die Erzeugung von Ambozeptoren bei den einzelnen Typhusstämmen vorhanden. Es ist deshalb neuerdings die Idee polyvalenter Impfstoffe in Anregung gebracht worden. Man versteht unter polyvalenten Impfstoffen solche, welche aus möglichst zahlreichen, immunisatorisch, d. h. in Bezug auf ihren Rezeptorenapparat verschiedenen Kulturstämmen bestehen. Diese Fragen müssen indessen noch weiter studiert werden, ehe ein abgeschlossenes Urteil gefällt werden kann. Bei Cholera ist es z. B. fraglich, ob ein polyvalenter Impfstoff überhaupt notwendig ist. Denn nach den bis- herigen Untersuchungen, vergl. vor allem Hetsch, Lentz, Kolle & Otto (Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44), ist der Rezeptorenapparat der echten Choleravibrionen ein außerordentlich einheitlicher. Ein Choleraserum, welches agglutinierende und bakteriolytische Eigenschaften besitzt, beeinflusst sämtliche echten Choleravibrionen durchaus

in derselben Weise und in demselben Grade. Jedenfalls ist es aber rationell, für Immunisierungszwecke nur solche Kulturen zu benutzen, welche auf Grund von Tierversuchen sich als stark wirksam zur Bindung von Ambozeptoren erwiesen haben. Das lässt sich mit Hilfe des Serums aktiv immunisierter Tiere ermitteln.

Während so im Prinzipe sich alle Autoren darin einig sind, dass in den Zellen der Bakterien und der Mikroorganismen überhaupt die bei der Immunisierung gegen lebende Infektionserreger wirksamen Substanzen enthalten sind und im Körper bei Verwendung von lebenden wie abgetöteten Impfstoffen als chemischer Reiz wirken, wobei zugleich, wie Ehrlich uns gelehrt hat, eine Bindung der Bakterienrezeptoren an die Ambozeptoren der Körperzellen statthat, haben einige Autoren über die Art des Impfstoffes auf Grund theoretischer Erwägungen noch besondere Vorschläge gemacht. Conradi will die Autolysine der Bakterienkulturen an Stelle der letzteren verwenden. Die Autolysine werden gewonnen durch mehrtägige Digestion der Agarbakterienkulturen in 0,8proz. NaCl-Lösung aufgeschwemmt, bei 37° C und Filtration des Autolysats durch Bakterienfilter. Der Vorzug der Autolysine vor den Bakterienkulturen soll in ihrer leichten Resorptionsfähigkeit liegen. Es muss aber berücksichtigt werden, dass die meisten Bakterien namentlich in abgetötetem Zustande, z. B. die Cholera-, Ruhr-, Typhusbakterien außerordentlich leicht auch ohne Autolyse der Auflösung verfallen, sobald sie dem Körper des zu immunisierenden Individuums einverleibt werden. Immerhin dürfte für Versuche im Großen, sobald erst die technische Seite der Herstellung von Autolysinen in Angriff genommen bez. gelöst ist, die Frage nach der Verwendung von autolysierten Bakterienkulturen, wie es Conradi (Deutsch. med. Woch. 1903) vorgeschlagen hat, im Auge zu behalten sein. Das gleiche gilt für die Verwendung von keimfreien Filtraten der Bakterienkulturen, denen z. B. E. Neisser und Shiga (Berl. klin. Woch. 1904) auf einige Versuche mit Ruhrkulturen gestützt, das Wort reden. In den Filtraten von Bouillonkulturen der meisten Bakterien sind schon nach verhältnismäßig kurzer Wachstumzeit, 2—3 Tagen, nicht unerhebliche Mengen löslicher Leibessubstanz der Bakterien enthalten. Diese löslichen Stoffe werden durch Zugrundegehen der Bakterien frei. Neisser und Shiga nehmen in ihnen freie Rezeptoren der Bakterien an. Hiermit soll wohl nur gesagt sein, dass die löslichen Stoffe leichter der Resorption und Bindung an die Körperzellen zugänglich sind. Je leichter und rascher die Resorption erfolgt, desto intensiver wird der Reiz sein, den sie auf den Organismus des Impflings ausüben. In diesem Sinne ist die Gewinnung möglichst rasch resorbierbarer Impfstoffe sicher ein erstrebenswertes Ziel. Mit den Filtraten allein wird man kaum auskommen. Vielleicht ist eine Verbindung von Autolysaten, mechanisch zerkleinerten und filtrierten Bakterienkulturen das erstrebenswerte. Es wird Sache weiterer Versuche sein, hier die Wege zu ebnen.

Ueber die Einzelheiten der Immunisierung gegen Cholera, Typhus und Pest, über die Erfolge u. s. w. ist bei den einzelnen Kapiteln nachzusehen.

II. Aktive Immunisierung kombiniert mit passiver.

a) Lebende vollvirulente Infektionserreger kombiniert mit hochwertigem spezifischem Serum. Lorenz versuchte beim Schweinerotlauf eine Immunisierung in der Weise vorzunehmen,

dass er Rotlaufserum Tieren injizierte und 3—5 Tage später den Schweinen virulente Rotlaufkultur subkutan beibrachte. Das Rotlaufserum war durch Immunisierung von Pferden mit Rotlaufbazillen in steigenden Dosen hergestellt. Die Methode wurde nachher vielfach verändert und verbessert und ist heutzutage eine gute Immunisierungsmethode gegen Rotlauf geworden.

Verschiedene Autoren wollten anfangs aus theoretischen Gründen die kombinierte Immunisierung nicht recht anerkennen. Man sagte, das baktericide Rotlaufserum hebe die Wirkung der injizierten Rotlaufbazillen auf, indem es sie einerseits abtöte, andererseits eventuell ihre Gifte paralysiere. Der Mechanismus dieser kombinierten Immunisierung ist allerdings theoretisch noch keineswegs vollkommen geklärt.

Allgemeine Anerkennung hat sich die kombinierte Immunisierung erst erworben mit den Erfolgen, welche die Simultanmethode bei der Rinderpestbekämpfung erzielt hat (siehe Kapitel Rinderpestimmunität von SOBERNHEIM). Es wird bei dieser Methode das Serum von Rindern, die durch successive Injektion steigender Dosen virulenten Rinderpestblutes hoch immunisiert sind, gesunden Rindern in der Dosis von 10 bis 20 ccm subkutan injiziert und gleichzeitig auf der anderen Körperseite 1 ccm virulenten Rinderpestblutes. Die Tiere bekommen infolge der Injektionen eine Rinderpestattacke, die allerdings nicht zum Tode führt, sondern eine leichte, in Genesung übergehende Form der Krankheit hervorruft. Während der ganzen Dauer dieser Attacke erweist sich das Blut hoch infektiös, wenn es anderen Tieren subkutan eingespritzt wird, und erzeugt dort eine tödliche Krankheit. Das Rinderpestserum, welches sicher nicht antitoxisch ist, kann also auch nicht baktericid sein. Es verhindert nur, dass die lebenswichtigen Organe von den noch unbekannten Rinderpesterregern zerstört und vergiftet werden.

Auch bei der Maul- und Klauenseuche ist die kombinierte Anwendung des vollvirulenten Infektionsstoffes, der mit dem Serum hoch immunisierter Tiere gemischt wird, von LÖFFLER, FROSCH und UHLENHUTH[43] zur Immunisierung gegen diese Seuche angewandt worden.

Den unter a) aufgezählten Methoden wird von einigen Autoren der prinzipielle Vorwurf gemacht, dass bei Verwendung solcher Verfahren der Infektionsstoff verbreitet wird. Demgegenüber muss darauf hingewiesen werden, dass die Erfahrungen in der Praxis diese theoretischen Bedenken nicht gerechtfertigt haben.

b) Anwendung abgeschwächter lebender Infektionserreger kombiniert mit Serum. Diese Methode ist vor allen Dingen von SOBERNHEIM[63] beim Milzbrand angewandt worden.

Das Serum wird bei Kühen und Pferden durch Immunisierung zunächst mit abgetöteten, dann mit abgeschwächten und endlich mit virulenten Milzbrandagarkulturen hergestellt.

Es wird den zu immunisierenden Tieren auf der einen Körperseite Milzbrandserum eingespritzt, und auf der anderen Seite eine kleine Menge einer Milzbrandkultur von bestimmtem Abschwächungsgrad.

Die Tiere zeigen außer leichtem Fieber kaum eine Reaktion, doch sind auch hier die Milzbrandbazillen im Blute nachzuweisen. Die Verhältnisse liegen also ähnlich wie bei der Rinderpestsimultanmethode.

Vom Verfasser und OTTO[37] ist auch bei der Pestimmunisierung in Tierversuchen die kombinierte Anwendung der abgeschwächten Pestkulturen zusammen mit dem Serum immunisierter Tiere vorgeschlagen worden. Es gelingt, Meerschweinchen, welche gleichzeitig 2—3 ccm hochwertiges

Pestserum, das an Pferden durch Injektionen steigender Dosen von lebenden Pestkulturen hergestellt ist, zusammen mit einer kleinen Menge abgeschwächter Pestkultur erhalten haben, in gleicher Weise gegen die vollvirulenten Infektionserreger zu immunisieren wie diejenigen Meerschweinchen, welche nur abgeschwächte Infektionserreger subkutan erhalten haben.

c) Immunisierung mit abgetöteten Infektionserregern zusammen mit dem dazu gehörigen spezifischen Serum. Diese Methode ist von Besredka (Ann. Past., 1902) für die Immunisierung bei Typhus, Pest und Cholera vorgeschlagen worden. Der Hauptvorteil soll nach Besredka darin bestehen, dass die lokale wie allgemeine Reaktion unbeschadet des Immunisierungseffektes eine viel geringere ist als in den Fällen, wo die abgetöteten Keime allein einverleibt werden. Besredka verfährt so, dass er die abgetöteten Bakterien mit dem Serum mischt, diese Mischung 24 Stunden stehen lässt und nun den Tieren subkutan einverleibt. Nach den Versuchen von Pfeiffer[52], Friedberger, E. Nissen u. a. ist es allerdings sehr fraglich, ob man auf diese Weise überhaupt erhebliche Schutzwerte erzielen kann. Es zeigte sich in den Versuchen dieser Autoren, dass die Rezeptoren der Bakterien, wenn sie sich mit den Ambozeptoren des Serums schon in vitro völlig beladen haben, weit weniger imstande waren, im Tierkörper die spezifischen Stoffe zu erzeugen, als nicht mit Serum gesättigte Bakterien. Allerdings wird das Verhältnis der Mengen von Bakterien einerseits und des zugesetzten Serums andererseits genau zu berücksichtigen sein, um bindende Schlüsse zu ziehen. Hierin liegt aber gerade eine praktische Schwierigkeit, da die verschiedenen Bakterienstämme derselben Art sich nicht völlig gleich verhalten in Bezug auf ihre Fähigkeit, Ambozeptoren des spezifischen Serums zu binden. Die Frage nach der praktischen Brauchbarkeit dürfte also noch nicht ganz als spruchreif zu bezeichnen sein.

Litteratur.

[1] Arloing, Compt. rend. ac. de scienc., 1892. — [2] Arloing, Cornevin & Thomas, ibid., t. 92—95, 97. — [3] Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Zusammenfassende Darstellung. Jena 1902. — [4] Abel, Ueber die Schutzkraft des Serums von Diphtherierekonvaleszenten u. s. w. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17. — [5] Brieger, Kitasato & Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung. Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892. — [6] Buchner, Münch. med. Woch., 1897. — [7] Bitter, Ueber die Haffkinesche Schutzimpfung gegen Pest u. s. w. Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, 1899. — [8] v. Behring, Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität bei Tieren. Deutsche med. Woch., 1890. — [9] Ders., Immunisierung gegen Tuberkulose. Kassel. Naturforscherversammlung 1903. — [10] v. Behring & Kitasato, Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 49. — [11] Chantemesse, Sem. méd., 1901. — [12] Chauveau, Compt. rend., 1883, t. 96. — [13] Emmerich, Ursache der Immunität. Arch. f. Hyg., 1891. — [14] Ehrlich, Exp. Untersuch. über Immunität. Deutsche med. Woch., 1891. — [15] Ferran, C. r. de l'acd., 1895, t. 101. — [16] Friedberger, Festschr. f. E. v. Leyden, Berlin 1902. — [17] C. Fränkel & Sobernheim, Ueb. d. Zustandekommen d. künstl. Immunität. Hyg. Rdsch., 1894. — [18] Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 16. — [19] Hankin & Wesbrook, Ann. Past, t. 6, 1892. — [20] Yersin, Calmette & Borrel, ibid., 1895. — [21] Hahn, Immunisierungs- u. Heilversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Woch., 1897. — [22] M. Hahn, Ueber die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleukocytose. Arch. f. Hyg., Bd. 28. — [23] Ders., Münch. med. Woch., 1897. — [24] Högyes, Chemik. Zeitg., Bd. 16. — [24a] Ders., Ann. Pasteur, 1889. — [24b] Ders., Lyssa in Nothnagel, Spec. Path., 1897. — [25] Haffkine, Brit. med. Journ., 1897. — [26] Ders., The plague prophylactic. Indian. med. gaz., 1897. — [27] Ders., Le bull. med., 1892. — Ders., Sem. méd., 1892. — Ders., Brit. med. Journ., 1895. — [28] Issaeff, Unters. über

die künstliche Immunität gegen Cholera asiatica. Ztschr. f. Hyg., Bd. 16. — [29] R. Koch, Berichte über Experimentalstudien zur Bekämpfung der Rinderpest, 1897. — [30] Ders., Berichte über Rinderpestimmunität. Deutsche med. Woch., 1897. — Ders., Reiseberichte. Springer, Berlin 1898. — [31] Kitt, Ueber Rauschbrandschutzimpfung mit Reinkulturen. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 5, 1893. — [32] Kübler, Geschichte der Pocken. Bibl. v. Coler, Bd. 2. — [33] Kolle & Turner, Ztschr. f. Hyg., Bd. 29. — [34] Dies., Ueber Schutzimpfungen u. Heilserum bei Rinderpest. Ebd. — [35] Kolle, Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 12. — [36] Ders., Deutsche med. Woch., 1897. — [37] Kolle & Otto, Untersuchungen über die Pestimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 45, 1903. — [38] Lustig & Galeotti, Schutzimpfung gegen Beulenpest. Deutsche med. Woch., 1897. — [39] Dies., Brit. med. Journ., 1897. — [40] Dies., Deutsche med. Woch., 1895. — [41] Landerer, Weitere Mitteilungen über die Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure. Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 9 u. 10. — [42] Th. Leber, Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Leipzig 1891, W. Engelmann. — [43] Löffler & Frosch, Schutzimpfung gegen Maul- u. Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Woch., 1899. — [44] Lorenz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 1893; Bd. 15, 1894. Deutsche tierärztl. Woch., 1896. Centralbl. f. Bakt., 1896. — [45] Leclainche, Compt. rend. soc. de biolog., 1897; 1899. — [46] Metschnikoff, Roux, Tourelli-Salimbeni, Ann. Pasteur, 1896. — [47] Musehold, Die Pest und ihre Bekämpfung. Bibl. v. Coler, Bd. 8, 1901. — [48] Metschnikoff, L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901. — [49] Kurt Müller, Milzbrand der Ratten. Fortschr. d. Med., 1893. — [50] R. Pfeiffer & Marx, Ueber die Bildungsstätte der Choleraantikörper. Ztschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898. — [51] Pfeiffer & Kolle, Exper. Untersuch. z. Frage d. Schutzimpfung des Menschen gegen Typh. abdom. Deutsche med. Woch., 1896. — [52] Pfeiffer & Friedberger, ebd., 1901. Berl. klin. Woch., 1902. — [53] R. Pfeiffer & A. Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. — [54] R. Pfeiffer & W. Kolle, Zeitschrift f. Hyg., Bd. 21. — [55] Dies., Schutzimpfung gegen Typh. abdom. Deutsche med. Woch., 1896. — [56] Pfeiffer & Marx, ebd., 1898. — [57] Pasteur & Thuillier, Compt. rend. ac. de scienc., 1883. — [58] Pourquier, ibid., t. 101 et 104. — [59] Pasteur, ibid., t. 91, 1880. — [60] Ders., ibid., 1885, t. 101; 1886, t. 102; 1886, t. 103; 1889, t. 108. — [61] Sobernheim, Berl. klin. Woch., 1902. — [62] Schütz, Die Lungenseucheimpfung. Festschrift zum 50. Doktorjubiläum von R. Virchow, 1891. — [63] Sobernheim, Ueber das Auftreten von spezif. Schutzstoffen im Blute von Cholerarekonvaleszenten. Hyg. Rundsch., 1895. — [64] Salmon & Smith, Centralbl. f. Bakt., 1887, Bd. 2. — [65] Sobernheim, Exp. Unters. über Milzbrandimmunität. Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, 1898. Ueber ein neues Verfahren der Schutzimpfung gegen Milzbrand. Berl. klin. Woch., 1902. — [66] Voges & Schütz, Ueber Impfungen gegen den Rotlauf der Schweine. Ztschr. f. Hyg., Bd. 38, 1898. — [68] Terni & Bandi, Deutsche med. Woch., 1900. — [69] Tavel, Krumbein & Glücksmann, Ueber Pestvaccins. Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, 1902. — [70] Toussaint, Acad. de méd., 1880. — [71] Wassermann, Unters. über Immunität bei Cholera asiatica. Ztschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893. — [72] Wassermann & Ostertag, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 13, H. 9 u. 10. — [73] Wassermann, Ztschr. f. Hyg., Bd. 22, 1896. — [74] Wright, Lancet, 1900 and 1901. — [75] Wright & Leishmann, Brit. med. Journ., 1900. — [76] Wright & Semple, ibid., 1897. — [77] L. Willems, Recueil de méd. vét., 1852. — [78] R. Pfeiffer, Bericht auf dem 11. Hygienekongress, Brüssel 1903

Lehrbücher:

[79] Dieudonné, Schutzimpfung und Serumtherapie, Leipzig, J. A. Barth. — [80] Ehrlichs Gesammelte Schriften, Berlin, Hirschwald, 1904. — [81] Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie, G. Fischer, Jena. — [82] Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten, Jena, Gustav Fischer.

VII.

Wirkung und Entstehung der aktiven Stoffe im Serum nach der Seitenkettentheorie.

Von

Geheimrat Prof. P. Ehrlich und **Prof. J. Morgenroth**

in Frankfurt a M.

Es sollen im folgenden die Grundzüge der Seitenkettentheorie dargestellt werden, wie sie die allgemeine Voraussetzung für deren erfolgreiche Anwendung auf die mannigfachen Einzelgebiete der Immunitätslehre bilden. Die Gesichtspunkte, welche die Theorie für die Erforschung und das Verständnis der Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin, der Entstehung der Antikörper, der Wirkungsweise baktericider und agglutinierender Sera darbietet, können hier nur skizziert werden, die Anwendung auf zahlreiche Einzelfälle muss den speziellen Kapiteln dieses Werkes vorbehalten bleiben.

Den Ausgangspunkt der theoretischen Forschung, aus welcher sich die Seitenkettentheorie entwickelt hat, bildet Behrings fundamentale Entdeckung der Antitoxine. Wenn sich auch zunächst das allgemeine Interesse dahin konzentrierte, die Entdeckung der praktischen Medizin nutzbar zu machen, hochwertige Heilsera herzustellen und für deren Anwendung zur Heilung und Immunisierung feste Normen zu finden, so regte doch auch gleichzeitig die hohe theoretische Bedeutung, das die neuartigen, hier in Frage kommenden Substanzen beanspruchten, zu tiefer eindringendem Studium an. Vor allem handelte es sich darum, sich über die Einwirkung der spezifischen Antitoxine auf die Toxine klare Vorstellungen zu bilden. Hier vertraten von Anfang an Behring und Ehrlich den Standpunkt, dass eine direkte chemische Beziehung zwischen Toxin und Antitoxin vorliege, und verfochten denselben besonders gegenüber Roux und H. Buchner, die eine aktive Beteiligung des Organismus bei der Antitoxinwirkung annehmen zu müssen glaubten. Die immer eingehendere Erforschung der Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin, die sich vor allem aus dem Studium des Diphtherieantitoxins und seiner Wertbestimmung ergab, führte denn auch zu den Grundgedanken der Seitenkettentheorie, die Ehrlich in der Schrift über »die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums und ihre theoretischen Grundlagen« niederlegte. Durch die neue Theorie traten zum erstenmal zugleich präzise Vorstellungen über die Natur der Toxinwirkung und über die bis dahin völlig rätselhaften biolo-

gischen Vorgänge bei der Entstehung der Antitoxine zu Tage. Hatten zunächst nur teleologische Anschauungen sehr allgemeiner Art geherrscht, welche die überraschend mannigfaltigen Leistungen des Organismus bei der Antikörperbildung einer mystischen »gleichsam erfinderischen Thätigkeit« desselben vindizieren mussten, so traten jetzt an ihre Stelle einfache rein kausale Anschauungen, die in allen Stücken an physiologisches Geschehen anknüpften.

Als in den letzten Jahren das Gebiet der Immunitätserscheinungen eine bedeutende Erweiterung erfuhr durch das Bekanntwerden der Präzipitine, der Hämolysine und der mannigfachen Cytotoxine, bewährten sich die synthetischen Leistungen der Hypothese in hohem Maße und es gelang nicht nur, die neuen Phänomene in derselben zu vereinigen, sondern gerade aus deren Studium neue feste Stützen für die Theorie zu gewinnen.

Dass es möglich ist, die zahlreichen, zunächst heterogen erscheinenden Thatsachen der Immunität der Theorie einzuordnen, beruht vornehmlich darauf, dass sie sich auf wenigen einfachen chemischen Grundvorstellungen über den Zusammenhang der Toxine und Antitoxine und ihre hieraus zu folgernde Konstitution aufbaut. Wie dieselben bei dem Studium der Toxine und Antitoxine gewonnen worden sind, so folgt man auch bei der Darstellung der Theorie am zweckmäßigsten ihrer historischen Entwicklung und nimmt die verhältnismäßig einfachen Beziehungen der Toxine zu ihren spezifischen Antitoxinen und zum Protoplasma der Zelle zum Ausgangspunkt, woraus sich dann der biologische Teil der Theorie, der die Entstehung der Antitoxine betrifft, leicht entwickeln lässt.

Beziehungen zwischen Toxin und spezifischem Antitoxin. Haptophore Gruppen.

Die Grundlage einer rationellen Erforschung der Beziehungen der spezifischen Antitoxine zu den Toxinen bildet die wohl jetzt allgemein acceptierte Anschauung, dass zwischen diesen beiden Substanzen verhältnismäßig einfache Beziehungen rein chemischer Natur bestehen. Wie schon erwähnt, wurde von Roux und H. Buchner die Ansicht verfochten, dass die entgiftende Wirkung der Antitoxine keine direkte sei, sondern in der Weise vermittelt werde, dass die Giftempfindlichkeit der Körperzellen durch die Einwirkung der Antitoxine aufgehoben oder vermindert werde. Es ist leicht ersichtlich, dass unter dieser Voraussetzung die kompliziertesten Verhältnisse erwartet werden müssten, indem jederzeit äußerst variable biologische Momente ins Spiel kämen, die ein quantitatives Arbeiten auf diesem Gebiete nahezu zur Unmöglichkeit machten. Gerade der Nachweis streng zahlenmäßiger Beziehungen zwischen den Toxinen und ihren Antitoxinen hat dazu geführt, diesen sozusagen vitalistischen Anschauungen den Boden zu entziehen. Besonders die Studien Ehrlichs über das Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin haben gezeigt, dass auch unter den komplizierenden Bedingungen des Tierversuchs, in welchem die Variation der individuellen Empfindlichkeit nie ganz auszuschalten ist, einfache quantitative Beziehungen zwischen den beiden spezifischen Substanzen bestehen. Vor allem ergab sich auch, dass die Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin in vitro eine sichere Basis giebt für die zahlenmäßige Auswertung

der Heilwirkung und Schutzwirkung des Antitoxins. Versuche von Roux[1], welche zeigen sollten, dass hier Differenzen beständen, die mit der Vorstellung einer einfachen chemischen Wechselwirkung nicht in Einklang zu bringen seien, wurden neuerdings von Marx[2] nachgeprüft, der den Parallelismus zwischen Heilwert, Schutzwert und dem Wirkungswert des Antitoxins bei Mischung mit dem Toxin in vitro scharf nachweisen konnte.

Vor allem war es die Einführung des Reagenzglasversuchs (Ehrlich[3]), welche der chemischen Vorstellung zum Siege verhalf und es zugleich ermöglichte, das quantitative Studium der Toxine und Antitoxine in einer vorher kaum geahnten Ausdehnung und mit größter Genauigkeit durchzuführen. Es giebt bekanntlich eine Reihe von Toxinen, die nicht nur im Tierkörper ihre Giftwirkung ausüben, sondern deren charakteristische Wirkung auch in vitro leicht zu veranschaulichen ist. Es handelt sich hier vor allem um die Einwirkung der Toxine auf rote Blutkörperchen und zwar um die Hämagglutination und die Hämolyse.

Als agglutinierende Blutgifte sind schon seit einer Reihe von Jahren eine Anzahl Toxine pflanzlichen Ursprungs bekannt, das Ricin, Abrin, Robin und Crotin, von denen das letztere auch hämolytisch wirkt. Die hämolytischen Toxine sind meist bakteriellen Ursprungs und es hat sich in den letzten Jahren dem von Ehrlich aufgefundenen Tetanolysin eine große Reihe solcher Toxine angeschlossen. Es seien hier nur das Staphylolysin, Typholysin, Colilysin, das Lysin des Bacterium megatherium und des Vibrio Nasig genannt.

Durch die Anwendung einfacher Methoden, die bei den Hämolysinen leicht zu einer genauen Kolorimetrie ausgebildet werden können, lässt sich nun die Wirkung dieser Hämagglutinine und Hämolysine quantitativ bestimmen, unabhängig von den Schwierigkeiten, welche die Beschaffung eines großen Tiermaterials macht und störenden individuellen Schwankungen der Empfindlichkeit. Nach denselben Methoden lässt sich die Wirkung der Antitoxine quantitativ genau auswerten.

Der Versuch, welcher sich der Blutkörperchen als Reagens bedient, zeigt nun vor allem zur Evidenz, dass für die Einwirkung der Antitoxine auf die Toxine die Mitwirkung des Organismus nicht in Betracht kommt. Findet doch sogar die Hämagglutination durch Ricin und ihre Hemmung durch das spezifische Antitoxin ebenso wie am frischen Blut statt, wenn die Blutkörperchen mit Kali chloricum, Natriumnitrit u. s. w. behandelt sind.

Vollends aber bewies der Reagenzglasversuch die Geltung einfacher Beziehungen zwischen den aktiven Substanzen und ihren Antikörpern, als es gelang, durch Immunisierung mit Fermenten Antifermente (Antilab, Antipepsin) zu erzeugen und deren Wirkung in vitro zu studieren. So verhält sich das Antilab dem Lab gegenüber genau so, wie ein Antitoxin gegenüber einem Toxin im hämolytischen Reagenzglasversuch oder im Tierkörper (Morgenroth[5]).

Das genaue quantitative Arbeiten, wie es der methodisch durchgeführte Tierversuch und vor allem der Reagenzglasversuch gestattet, und die Möglichkeit, bei dem letzteren die äußeren Bedingungen nach verschiedenen Richtungen — Zeit der Einwirkung, Temperatur, Gehalt des Mediums an Salzen u.s.w. — zu variieren, haben zu einer immer eingehenderen Erforschung der Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin geführt und gezeigt, dass die gesamten Erscheinungen mit der Vorstellung einer wechselseitigen chemischen Bindung beider Substanzen in voller

Uebereinstimmung stehen. Vor allem ergab sich, dass für die Verbindung Toxin—Antitoxin einfache Gesetze der Aequivalenz Geltung haben. Für Toxine und Antitoxine mit starker gegenseitiger Verwandtschaft, wie Diphtheriegift und Antitoxin, auch Tetanolysin und Antilysin gilt die Regel, dass ein entsprechendes Multiplum des Toxins auch ein genau entsprechendes Multiplum Antitoxin zu seiner Neutralisation braucht. Allgemeinen Gesetzen des chemischen Reaktionsverlaufs folgend geht die Bindung von Toxin und Antitoxin schneller in konzentrierten Lösungen als in verdünnten vor sich und wird durch Temperaturerhöhung beschleunigt. Interessante Aufschlüsse über den zeitlichen Ablauf der Bindung, die zugleich die direkten Beziehungen zwischen den beiden Komponenten auf das überzeugendste veranschaulichen, verdanken wir den Untersuchungen von MARTIN & CHERRY[6] über Schlangengift und -antitoxin. Durch den Umstand, dass das Schlangengift verhältnismäßig hitzebeständig ist, während das Antitoxin rasch durch Erwärmen auf 80° zerstört wird, ist es möglich, die Giftwirkung des Schlangengiftes aus einem Gemisch von Gift und Serum so lange zu restituieren, als die Bindung beider noch nicht erfolgt ist. Es zeigt sich nun, dass durch Erhitzen von Minute zu Minute weniger Gift wiederzugewinnen ist und dass, während beim Erhitzen unmittelbar nach der Mischung von Toxin und Antitoxin die gesamte ursprüngliche Giftigkeit wiedererscheint, schon 15 Minuten nach der Mischung kein Gift mehr durch Erhitzen in Freiheit gesetzt wird.

Wie sich Toxin und Antitoxin zu einem gemeinsamen großen Molekularkomplex vereinigen, zeigt sehr schön ein Versuch, der von denselben Autoren unter Benutzung einer interessanten von BRODIE angegebenen Methode ausgeführt worden ist. Es zeigte sich nämlich, dass poröse Filter, deren Poren mit Gelatine ausgefüllt sind, von Flüssigkeiten unter hohem Druck noch passiert werden, und dass gewisse in den Flüssigkeiten gelöste Substanzen durch das Filter durchgehen, während andere regelmäßig zurückgehalten werden. So sind diese Filter im allgemeinen durchlässig für Krystalloïde, nicht aber für Kolloïde, darunter die Eiweißstoffe. Toxine und Antitoxine verhalten sich hier nun gerade entgegengesetzt; für Toxine ist das Filter durchlässig, für Antitoxine völlig undurchlässig. Bringt man nun ein äquivalentes Gemisch von Diphtherietoxin und Antitoxin 2 Stunden nach der Mischung in ein derartiges Filter, so enthält das Filtrat kein Toxin mehr, ein Beweis, dass die Toxinmoleküle sich den Antitoxinmolekülen, für welche das Filtrat unpassierbar ist, verbunden haben.

Erscheint schon die direkte Bindung von Toxin und Antitoxin an und für sich als eine durch das Experiment gesicherte Thatsache, so haben die Forschungen der letzten Jahre dieser Anschauung noch dadurch eine sichere Stütze und hohe prinzipielle Bedeutung gegeben, dass sie ergaben, wie dieselben Gesetze für die Beziehungen der mannigfachsten Immunsubstanzen mit ihren spezifisch auslösenden Substanzen gelten. In den vielen Fällen, auf die wir noch zurückzukommen haben, wo die Immunität auslösenden Substanzen nicht in Lösung befindlich, sondern Zellen (Blutkörperchen, Bakterien) angehörig sind, tritt gleichfalls eine experimentell auf das einfachste und eleganteste nachweisbare Bindung zu Tage, so bei den hämolytischen und bakteriolytischen Ambozeptoren und den Agglutininen.

Analoge Vorgänge der Bindung, wie sie für Toxine und Antitoxine gelten, erstrecken sich auch auf die präzipitablen Substanzen und die

spezifischen Präzipitine. Die Produkte dieser Vereinigung sind in Kochsalzlösung unlöslich, löslich häufig im Ueberschuss der präzipitablen Substanz.

Man folgt nun lediglich der Denkweise des organischen Chemikers, wenn man als Substrat der im vorausgegangenen dargestellten chemischen Bindung zwischen Toxin und Antitoxin den beiden Komponenten besondere spezifische Atomgruppierungen zuschreibt. Ehrlich hat als Korrelat dieser Bindung zwei aufeinander eingestellte haptophore Gruppen angenommen, die dem Toxin und dem Antitoxin angehören. Es wird durch diese Annahme eine stereochemische Vorstellungsweise auf die Antitoxinlehre übertragen, welche Emil Fischer schon mit Erfolg zur Erklärung der spezifischen Einwirkung der Fermente auf ihre Substrate angewandt hat und die einen prägnanten Ausdruck in dessen Vergleich der Fermente und ihrer Substrate mit Schlüssel und Schloss fand. Es besitzt also nach dieser für die Seitenkettentheorie grundlegenden Vorstellung jedes Toxin eine haptophore bindende Gruppe, vermittels deren es sich mit einer entsprechenden haptophoren Gruppe des spezifischen Antitoxins verankert.

Toxin und Protoplasma. Bedingungen der Toxinwirkung. Toxophore Gruppe.

Wir gelangen nun zu dem springenden Punkt der Seitenkettentheorie, nämlich zu der Einführung der haptophoren Gruppen in die Beziehungen zwischen Toxin und dem Protoplasma der Zellen. Hierdurch wird zum erstenmal eine Verbindung geschaffen zwischen der Antitoxinwirkung einerseits und der Toxinwirkung und der Entstehung der Antitoxine andererseits. Es ist klar, dass biologische Momente, welche bei den Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin eine geringe Rolle spielen, einen breiteren Raum einnehmen müssen, sowie es sich um Einwirkungen auf die lebende Zelle und reaktive Lebensäußerungen derselben handelt.

Der Grundgedanke, welcher die Seitenkettentheorie zu einer umfassenden Hypothese macht, ist nun der, dass dieselbe haptophore Gruppe der Toxine, welche deren Verankerung an die spezifischen Antitoxine bedingt, auch im Protoplasma der Zelle die Bedingungen für ihre Bindung findet und dass diese Verankerung die erste und vornehmste Bedingung der Toxinwirkung sowohl als der Antitoxinproduktion bildet. Wir haben als Korrelat dieser Bindung im Zellprotoplasma wiederum Gruppen anzunehmen, welche ebenso wie die spezifischen haptophoren Gruppen der Antitoxine die Fähigkeit besitzen, Toxine zu verankern. Ehrlich[7] bezeichnete diese bindenden Gruppen der Zelle anfänglich in Anschluss an die Terminologie der Benzolchemie als Seitenketten des Protoplasmas, hat aber später den Namen »Rezeptoren« für dieselben acceptiert, da angesichts ihrer noch zu erörternden hohen biologischen Dignität der Ausdruck Seitenketten zu einfache Vorstellungen über ihren Bau nahelegen könnte. Wir wollen zunächst die Eigenschaften der Toxine betrachten, soweit sie für die hier notwendige biologische Betrachtung von Bedeutung sind, und können im übrigen in vieler Hinsicht auf die von Oppenheimer in diesem Werke gegebene Darstellung der Toxine verweisen.

Die Toxine charakterisieren sich im allgemeinen als Sekretionsprodukte pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Abgesehen von den sogenannten Endotoxinen der Bakterienleiber, die noch wenig aufgeklärt und für die Immunitätslehre vorläufig von geringer Bedeutung sind, finden wir die eigentlichen Toxine hauptsächlich in den Kulturflüssigkeiten vieler Bakterien, in die sie durch einen Sekretionsvorgang ausgeschieden werden, in den Samen (Ricin, Abrin, Krotin) und in der Rinde (Robin) höherer Pflanzen, wo sie jedenfalls als paraplastische Substanzen aufzufassen sind und in tierischen Sekreten (Schlangengift, Skorpiongift) und Körperflüssigkeiten (Arachnolysin, Ichthyotoxin). Allen Toxinen gemeinsam ist ein hoher Grad der Labilität, der sich bei Einwirkung höherer Temperaturen und gewisser chemischer Agentien (Säuren, Alkalien, Sauerstoff) am markantesten kundgiebt. Diese leichte Zersetzlichkeit der Toxine steht vor allem auch deren chemischer Reindarstellung im Wege, für die nach den neueren Untersuchungen auch die Trennung von gewissen den Toxinen sehr nahestehenden Modifikationen, den Toxoïden, ein schwer zu überwindendes Hindernis bilden dürfte.

Solange uns eine strukturchemische Kenntnis der Toxine fehlt, bleiben biologische Reaktionen die einzigen Kriterien für die Toxinnatur eines Giftes. Als das fundamentale Moment, welches die Toxine von allen chemisch gut definierten Giften, insbesondere von den giftigen Alkaloïden und Glykosiden trennt, müssen wir die Fähigkeit der Antitoxinbildung ansehen, welche die Toxine bekanntlich mit gewissen Enzymen teilen. Es ist bisher trotz mannigfaltiger Versuche nicht gelungen, durch Vorbehandlung von Tieren mit Giften bekannter chemischer Konstitution, auch nicht mit solchen, an die eine ausgesprochene Gewöhnung erfolgt, Antitoxine zu erzeugen, und wenn auch für die Zukunft die Möglichkeit von Uebergängen im Prinzip nicht geleugnet werden soll, so weist doch bis heute die Fähigkeit der Antitoxinauslösung den toxinartigen Sekretionsprodukten der Zelle einen besonderen, scharf abgegrenzten Platz zu.

Als zweites wichtiges Charakteristikum der Toxine ist die Eigenart ihrer Giftwirkung anzusehen, welche in der Inkubationszeit Ausdruck findet. Die Inkubationszeit kommt mit wenigen Ausnahmen, zu denen die Schlangengifte, giftige Stoffe des Serums und ein neuerdings von Kraus[8] aufgefundenes Bakterientoxin zu zählen sind, allen Toxinen zu. Auch bei direkter Einführung der Toxine in die Blutbahn vergeht bis zum Ausbruch manifester Vergiftungssymptome ein längerer Zeitraum, bis zu mehreren Tagen, der auch durch die größtmögliche Steigerung der Toxindosis nicht aufzuheben ist.

Den drei Fundamentaleigenschaften der Toxine, der Antitoxinbildung, der Giftwirkung nach Verlauf einer Inkubationszeit und der hohen Labilität muss eine theoretische Betrachtung gerecht werden. Es ist klar, dass man für die chemisch bekannten Gifte, denen diese Eigenschaften der Toxine abgehen, einen anderen chemischen Bau und andere Verteilungsgesetze im Organismus anzunehmen hat. Während die Beziehungen der Alkaloïde u. s. w. zu den von ihnen beeinflussten Zellen nicht auf einer festen chemischen Bindung an das Protoplasma beruhen, sondern auf Vorgängen der Lösung und lockerer Salzbildung, unternimmt es die Seitenkettentheorie, die Sonderstellung der biologischen Wirkung der Toxine mit einer ihnen besonders eigenen Bindung an das Protoplasma in Beziehung zu bringen, die ihre charakteristischen biologischen Eigenschaften erklären kann (Ehrlich[9]).

Ehrlich schreibt dem Protoplasma der Zellen eine bestimmte Struktur zu. Das »Riesenmolekül« des Protoplasma besteht nach seiner Vorstellung aus einem Kern, dem »Leistungskern«, welcher Träger der eigenartigen Lebensfunktionen eines jeden Protoplasmas ist, und zahlreichen Seitenketten oder Rezeptoren der verschiedensten Art, welche Ernährungsfunktionen dienen, auf die wir noch zurückzukommen haben.

Betrachtet man nun die feste chemische Verankerung der Toxine mittels ihrer haptophoren Gruppe an Rezeptoren der Zelle als die notwendige Voraussetzung ihrer physiologischen Wirkung, so zwingen eine Reihe von Thatsachen, so vor allem die Existenz der ungiftigen Toxoïde und das Vorkommen zahlloser Substanzen, welche Antikörper auslösen, ohne giftig zu sein, dazu, noch einen weiteren, die Giftwirkung als solche ausreichend erklärenden Faktor heranzuziehen. Als einen solchen nimmt die Seitenkettentheorie die Anwesenheit einer zweiten charakteristischen Gruppe im Toxinmolekül, der toxophoren Gruppe an, welche als die eigentliche Trägerin der Giftwirkung zu betrachten ist. Man hat sich demnach die Toxinwirkung so vorzustellen, dass zunächst das Toxinmolekül vermittelst seiner haptophoren Gruppe von den Rezeptoren der Zelle verankert wird und dass auf diese Weise seine toxophore Gruppe das Protoplasma in den Bereich ihrer deletären Wirkung zieht.

Durch die beiden Gruppen der Toxine, die haptophore und die toxophore, findet vor allem die Inkubationszeit eine vollkommen befriedigende Erklärung. Wir wissen, dass in die Blutbahn eingeführte Toxine außerordentlich rasch aus derselben verschwinden und müssen auf Grund der Versuche von Dönitz [10] annehmen, dass dieselben sehr schnell von den Rezeptoren der Zellen verankert werden. Die Inkubationszeit ist demnach in ihrem wesentlichen Teil als dasjenige Intervall aufzufassen, welches zwischen der Verankerung der haptophoren Gruppe eines Toxins und der Wirkung der toxophoren Gruppe desselben gelegen ist. Diese Auffassung der Inkubationszeit findet ihre Stütze in dem Experiment, welches es ermöglichte, die Wirkungen der haptophoren und der toxophoren Gruppe eines Toxins zu trennen (Morgenroth [11]). Es gelingt dies unter Benutzung des eigentümlichen Verhaltens, welches der Frosch dem Tetanustoxin gegenüber zeigt. Wie Courmont & Doyon gezeigt haben ist bei Fröschen, welche unterhalb der Temperatur von 20° gehalten werden, das Tetanusgift unwirksam, während dieselben oberhalb dieser Temperatur für Tetanusgift empfänglich sind. Man kann nun durch den Erfolg nachträglicher Antitoxininjektionen feststellen, dass die Bindung des Tetanustoxins in der Kälte erfolgt, während die Giftwirkung hier ausbleibt. Dieses Phänomen ist nicht anders zu deuten, als dass die Verankerung der haptophoren Gruppe des Tetanustoxins schon in der Kälte, die Wirkung der toxophoren Gruppe erst bei höherer Temperatur eintritt.

Vielleicht können für die Inkubationszeit auch noch andere sekundäre Momente in Betracht kommen. So nehmen Meyer & Ransom [12] auf Grund neuerer Versuche ein langsames Aufsteigen des Tetanustoxins in den peripheren Nerven an und beziehen auf die hierfür erforderliche Zeit einen Teil der Inkubationsperiode.

Das Vorhandensein giftbindender Rezeptoren in giftempfindlichen Organen in vitro nachzuweisen gelang Wassermann & Takaki [13] durch einen äußerst wichtigen einfachen Versuch, indem sie zeigen konnten,

dass fein zerriebenes Gehirn und Rückenmark und zwar vornehmlich die graue Substanz imstande sind, Tetanusgift aus seinen Lösungen an sich zu reißen. Es ist der positive Ausfall dieses Versuchs eine vortreffliche Stütze der Seitenkettentheorie.

Bedeutung der Rezeptoren, Regeneration derselben und Antitoxinbildung.

Welches ist nun die biologische Bedeutung, die man den toxinbindenden Rezeptoren des Protoplasmas zuschreiben muss? Die Seitenkettentheorie knüpft hier an ältere Vorstellungen an, die Ehrlich in seiner Schrift über das Sauerstoffbedürfnis des Protoplasmas entwickelt hat. Nach diesen Vorstellungen besteht, wie schon erwähnt, jedes funktionierende Protoplasma aus einem Leistungskern und aus mannigfachen Seitenketten verschiedenster Konstitution, die Funktionen der Ernährung dienen. Man darf sich unter diesen Seitenketten oder Rezeptoren nicht einfache Strukturen vorstellen, wie etwa die Seitenketten eines Benzolrings, eine Amidogruppe oder eine Karboxylgruppe, sondern muss hier an eine außerordentlich weitgehende Differenzierung denken, wie sie der strengen Spezifität der auf dem Immunitätsgebiet beobachteten Erscheinungen entspricht. Die Rezeptoren des Protoplasmas fungieren nun in der Weise, dass sie die verschiedenartigsten Nährstoffe aus den umgebenden Medien an sich reißen, durch einen Vorgang chemischer Synthese verankern und so in die innigste Beziehung zum Gesamtmolekül des Protoplasmas bringen. Die Toxine, als hochkomplizierte Produkte pflanzlicher und tierischer Zellen, haben gewisse haptophore Gruppen mit den Nährstoffmolekülen gemeinsam und werden infolgedessen von geeigneten Rezeptoren des Protoplasmas gleichfalls verankert.

Man muss sich den Rezeptorenapparat einer Zelle nicht als eine Einrichtung von äußerster Stabilität vorstellen, sondern kann im Gegenteil annehmen, dass eine Einrichtung, die den subtilsten Vorgängen der Ernährung des Protoplasmas dient, in hohem Maße anpassungsfähig und vielfachen Wandlungen unterworfen ist. In der Regel werden die Veränderungen an den Rezeptoren des Protoplasmas so vor sich gehen, dass beständig eine Besetzung derselben durch Nahrstoffmoleküle und ein Freiwerden durch den physiologischen Verbrauch der Nährstoffe stattfindet. Offenbar muss die gesamte funktionelle Leistungsfähigkeit des Protoplasmamoleküls in hohem Maße von der kontinuierlichen und genau koordinierten ernährenden Funktion der Rezeptoren abhängen und diesen deshalb die Fähigkeit weitgehender Regulationen zukommen.

Werden nun, wie angenommen wird, Rezeptoren gewisser Zellen, die gerade auf die haptophore Gruppe eines Toxins eingestellt sind, von Toxinmolekülen occupiert, so entsteht ein Defekt an Rezeptoren, die nun ihrer physiologischen Funktion entzogen werden, und zu dessen Beseitigung Regenerationsvorgänge in Thätigkeit treten, die zunächst zu einer Neubildung von Rezeptoren führen. Diese Regeneration der Rezeptoren bleibt aber nicht bei dem eben notwendigen Ersatz stehen, sondern es tritt eine Ueberregeneration ein, die das normale Maß der ursprünglich vorhandenen Rezeptoren um ein erhebliches überschreiten kann. Eine derartige Ueberregeneration spielt schon lange in unseren allgemein pathologischen Anschauungen eine Rolle; es war Weigert,

der sie als die Grundlage einer Anzahl der wichtigsten pathologisch-anatomischen Prozesse erkannt hat. Allerdings erreichen bei manchen Immunisierungen die Neubildungsvorgänge ein so ungewöhnlich hohes Maß, dass man vielleicht an einen besonderen, die Regeneration begünstigenden Zellreiz, der von dem verankerten Toxin- oder Toxoïdmolekül ausgeübt wird, denken muss. Werden nun so Rezeptoren weit über das physiologische Maß hinaus produziert, so wird endlich eine Grenze erreicht, über welche hinaus das Protoplasmamolekül nicht mehr imstande ist, das Uebermaß der neugebildeten Rezeptoren festzuhalten. Es erfolgt eine Abstoßung von Rezeptoren in die Blutflüssigkeit, in welcher dieselben nun in freiem Zustand sich befinden. Ihre spezifische Eigenschaft, gewisse Substanzen zu verankern, haben diese freien Rezeptoren bewahrt und sie sind dementsprechend auch imstande, diejenigen haptophoren Gruppen, durch welche die Regeneration ausgelöst wurde, zu binden.

In diesen freien, in die Blutflüssigkeit übergegangenen Rezeptoren haben wir die Antitoxine vor uns. Der Regenerationsvorgang, der ihrer Bildung zu Grunde liegt, kann lange Zeit in erheblichem Maße andauern und kann vor allem durch systematisches Vorgehen zu einem sehr hohen Grad gesteigert werden. Benutzt man die nach der ersten Einverleibung von Gift eintretende geringe Neubildung und Abstoßung von Rezeptoren, die in einem mäßigen Antitoxingehalt des Serums (Grundimmunität) ihren Ausdruck findet, um auf deren Grundlage durch vorsichtige Einführung immer größerer Giftmengen die Regenerationthätigkeit des Protoplasmas systematisch zu steigern, so kann man außerordentlich hohe Grade der Antitoxinproduktion erreichen, wie sie zur Herstellung der Heilsera notwendig sind. Entsprechend ihrer haptophoren Gruppe, die ja mit der haptophoren Gruppe der Zellrezeptoren identisch ist, sind nun die neugebildeten Antitoxine imstande, die Toxine von dem am Protoplasmamolekül befindlichen Rezeptoren abzuhalten und so die Zellen vor dem Angriff der Toxine zu schützen (aktive Immunität). In den Kreislauf eines zweiten, nicht weiter vorbehandelten Organismus übertragen, üben naturgemäß die Antitoxine dieselbe schützende Wirkung aus (passive Immunität). Hier fehlt aber der Ersatz der nach und nach ausgeschiedenen oder zerstörten Antitoxine durch Regenerationsvorgänge und dem entsprechend ist die Dauer der passiven Immunität eine kürzere.

Regenerations- und Abstoßungsvorgänge von Rezeptoren, wie sie bei der aktiven Immunisierung in gesteigerten Maße vor sich gehen, fehlen nun keineswegs vollständig beim unbeeinflussten Organismus. Erst durch den Zusammenhang, welchen die Seitenkettentheorie zwischen den Vorgängen der physiologischen Zellernährung und der künstlichen Immunisierung herstellte, ist es möglich geworden, dieses Vorkommen verschiedener Antitoxine im Serum normaler Organismen zu verstehen. Es liegen hier offenbar freie Rezeptoren vor, die schon physiologischer Weise zur Abstoßung gelangen. So ist z. B. das Diphtherieantitoxin im normalen Menschen- und Pferdeserum (Wassermann[14], Roux & Martin[15], Cobbett[16] u. a.), das Antistaphylolysin (Neisser & Wechsberg[17]) vieler normaler Sera, das Antilab des normalen Pferdeserums in diesem Sinne aufzufassen.

Präzipitine. Bedeutung derselben für die Seitenkettentheorie.

Die Anschauungen, welche die Seitenkettentheorie über die physiologischen Funktionen der Rezeptoren der Zelle eingeführt hat, erfahren eine äußerst wertvolle Bestätigung durch die zahlreichen Beobachtungen der letzten Jahre, dass eine große Anzahl wirklicher Nährstoffe aus der Klasse der Eiweißkörper imstande ist, Antikörper auszulösen, welche sich in allen hier in Frage kommenden Punkten den Antitoxinen analog verhalten.

Nachdem TSCHISTOWITSCH[18] gefunden hatte, dass das Serum von mit Aalserum immunisierten Kaninchen, welches eine antitoxische Substanz gegen dessen stark wirkendes Gift besitzt, mit dem Aalserum in vitro eine Fällung giebt, und KRAUS[19] analoge Beobachtungen an Kulturfiltraten von Bakterien gemacht hatte, zeigten weitere Forschungen, dass es sich hier nur um den Einzelfall einer weitverbreiteten Gesetzmäßigkeit handelte. Immunisiert man ein Tier mit dem Blutserum einer fremden Tierspecies, so werden in sehr vielen Fällen spezifische Antikörper erzeugt, welche sich dadurch auszeichnen, dass sie mit dem zur Immunisierung verwandten Serum einen Niederschlag erzeugen, und die deshalb als Koaguline oder besser Präzipitine bezeichnet werden. Analoge Präzipitine werden noch durch andere Eiweißkörper ausgelöst, so z. B. durch Eiereiweiß, durch die Eiweißkörper, welche in den Lösungen pflanzlicher Toxine enthalten sind (Ricin, Abrin), durch Milch, durch die Körperflüssigkeiten zahlreicher niederer Tiere, durch Kulturflüssigkeiten von Bakterien. Eingehendere Untersuchungen haben gezeigt, dass die durch die Präzipitine gebildeten Niederschläge thatsächlich aus einer Verbindung des immunisatorisch erzeugten Präzipitins mit bestimmten Eiweißkörpern bestehen. So ergiebt sich aus den Untersuchungen von P. TH. MÜLLER[20], dass durch die mit Milch erzeugten Präzipitine das Kaseïn der Milch ausgefällt wird, und v. DUNGERN[21] konnte nachweisen, dass in die unlöslichen Verbindungen, welche durch die spezifischen Präzipitine für Oktopusblut erzeugt werden, in großer Menge das Hämocyanin, der dem Hämoglobin verwandte blaue Blutfarbstoff des Oktopus, eingeht.

Die Untersuchungen über Präzipitine ergaben eine weitgehende Spezifität, wie sie der von der Seitenkettentheorie vorausgesetzten außerordentlich mannigfaltigen Beschaffenheit der Rezeptoren entspricht. Selbst die Kaseïne der verschiedenen Milcharten, z. B. der Kuh- und Ziegenmilch, die chemisch als gleichartig erscheinen, dokumentieren sich durch die Präzipitinreaktion als verschiedenartig in ihren haptophoren Gruppen.

Die Verhältnisse im einzelnen, wie sie bei der immunisatorischen Erzeugung von Präzipitinen vorliegen, bilden wichtige Argumente für die biologische Grundlage der Theorie. Wir verweisen hier besonders auf die neuen wichtigen Untersuchungen v. DUNGERNS[21], deren Hauptinhalt in folgendem in Kürze dargestellt werden soll.

v. DUNGERN untersuchte Kaninchen, welche früher schon einmal mit präzipitablen Substanzen vorbehandelt waren und Präzipitin gebildet hatten, zur Zeit aber kein Präzipitin mehr im Blute enthielten und sich nicht von normalen Kaninchen unterschieden, und fand bemerkenswerte Verschiedenheiten, sowohl in Bezug auf die Bindung des von neuem

injizierten, fremdartigen Eiweißes, wie auch in Bezug auf die dieser Einführung nachfolgende Antikörperbildung. Die vorher aktiv immunisierten Tiere zeigten eine vermehrte Bindungsfähigkeit gegenüber dem von neuem zugeführten präzipitablen Eiweißkörper, mit dem sie schon früher in Beziehungen getreten waren.

Injiziertes präzipitables Eiweiß (Plasma von Seekrebsen oder Cephalopoden) verschwindet nach einiger Zeit in gesetzmäßiger Weise aus dem Kaninchenblut, wie vermittels der spezifischen Präzipitinreaktion gezeigt werden kann. Man muss dabei annehmen, dass das körperfremde Eiweiß im Kaninchenorganismus fixiert und verbraucht wird, da es nicht in die Sekrete und Exkrete übergeht. Der endgültigen Zerstörung dieses Eiweißes muss eine Verankerung im Kaninchenorganismus vorausgehen. Wenn diese Auffassung richtig ist, wird man erwarten müssen, dass nach der Injektion von Krebsplasma in der ersten Zeit mehr präzipitable Substanz aus dem Blute verschwindet, als später, wo die bindenden Gruppen der Zelle schon mit dem fremdartigen Eiweiß besetzt sind. Diese Voraussetzung wird durch das Experiment bestätigt. Nun verschwindet die präzipitable Substanz eines bestimmten, fremdartigen Plasmas bei solchen Kaninchen, die schon einmal damit vorbehandelt worden sind, rascher aus der Zirkulation, als bei normalen Tieren, und zwar auch dann, wenn keine entsprechenden Präzipitine mehr im Blut zirkulieren. Es besteht also bei den vorher immunisierten Tieren eine vermehrte Bindungsfähigkeit, die entweder auf eine energischere Zerstörung des Krebseiweißes, oder auf eine Vermehrung bindender Gruppen infolge der Vorbehandlung zurückzuführen ist.

Dass in der That eine sehr erhebliche Neubildung bindender Rezeptoren infolge der Vorbehandlung stattgefunden hat, konnte durch weitere Versuche sichergestellt werden. Die Bindung des Krebseiweißes lässt sich nämlich bei normalen Kaninchen dadurch unterdrücken, dass man kurze Zeit vor dessen Injektion ein anderes fremdartiges Eiweiß in großer Menge in die Zirkulation bringt. Die Zellen sind dann, wie man annehmen muss, durch Bindung des einen fremdartigen Eiweißes in einen Zustand versetzt, in dem sie das andere, später zugeführte Eiweiß nicht mehr verankern können. In der angegebenen Weise spezifisch vorbehandelte Tiere verhalten sich nun durchaus verschieden von normalen Tieren. Sie sind befähigt, auch unter dieser Versuchsbedingung Krebseiweiß aus ihrem Blute zu entnehmen und zu verankern. Diese Erscheinung lässt sich wohl nur dadurch erklären, dass im Organismus der spezifisch immunisierten Tiere Rezeptoren neu entstehen, welche nur den bestimmten, bei der Vorbehandlung eingeführten, eigenartig bindenden Gruppen angepasst sind, zu anderen fremdartigen Eiweißkörpern dagegen keine Verwandtschaft besitzen.

Die Veränderungen im Organismus der vorbehandelten Kaninchen dokumentieren sich, ganz den theoretischen Erwartungen entsprechend, auch dadurch, dass die Präzipitinproduktion bei diesen Tieren nach der Einführung von Krebsplasma schneller und in erheblich größerem Umfange als bei normalen Tieren erfolgt, eine Thatsache, die auch von Hamburger & v. Pirquet[22] bestätigt wird.

Ganz besonders wichtig für die Theorie ist es, dass diese Begünstigung der Antikörperbindung nur durch spezifische Vorbehandlung zu erreichen ist. Hat man z. B. ein Kaninchen mit Cephalopodenplasma

vorbehandelt, so verhält sich dasselbe nach der Injektion von Krebsplasma genau wie ein normales Tier, während dasselbe auf eine erneute Injektion von Cephalopodenplasma mit rascherer und ausgiebigerer Antikörperbildung reagiert.

Die hier mitgeteilten Versuche v. Dungerns lassen also auf eine Vermehrung der Rezeptoren an Ort und Stelle schließen, wie sie von der Seitenkettentheorie vorausgesetzt wird. Einen weiteren wertvollen direkten Beweis einer derartigen Rezeptorenvermehrung verdankt man den Untersuchungen von Römer[23] über Abrinimmunität. Römer immunisierte Kaninchen von der Conjunctiva aus, indem er in ein Auge Abrin einträufelte, das andere unbehandelt ließ. Als er nun die Bindungsfähigkeit der Konjunktiven der beiden Augen für Abrin untersuchte, zeigte sich, dass diejenige Conjunctiva, welche mit dem Abrin direkt in Berührung gekommen war, weit mehr Abrin zu binden imstande war, als die nichtbehandelte Conjunctiva. Durch diesen anschaulichen Versuch werden die regenerativ vermehrten Rezeptoren, welche vor ihrer Abstoßung als Antitoxin noch Bestandteile des Protoplasmas bilden, nachgewiesen.

Lokalisation der Rezeptoren.

Es ist keineswegs eine Forderung der Theorie, wie vielfach angenommen wurde, dass Rezeptoren sich nur in den Organen befinden, an welchen die Giftwirkung eines bestimmten Toxins manifest wird. Im Gegenteil muss man in den verschiedensten Organen giftbindende Rezeptoren annehmen, ohne dass es überall durch die Verankerung der Toxine zu einer Giftwirkung kommt, indem die Wirkung der toxophoren Gruppe ausbleibt. Besonders reich an Rezeptoren erscheinen die Substanzen des Bindegewebes, wie sich aus den lokalen Erscheinungen bei der subkutanen Injektion von Diphtheriegift, Ricin, Abrin u. s. w. ergiebt. Man geht wohl nicht fehl, wenn man gerade den in Organen von geringerer vitaler Dignität befindlichen Rezeptoren eine besondere Bedeutung für die Antitoxinbildung zuschreibt, indem bei diesen Geweben eine Schädigung durch die toxophore Gruppe wegfällt oder weniger bedeutsam ist, und die regenerativen Kräfte derselben in keiner Weise nachteilig beeinflusst werden.

Die Empfindlichkeit verschiedener Tierspecies gegen verschiedene Toxine, die individuellen Schwankungen der Giftempfindlichkeit und die Fälle natürlicher Toxinimmunität hängen in hohem Maße von den Vorhandensein oder Fehlen, von der Menge und Verteilung der giftbindenden Rezeptoren ab. Dass das Fehlen bindender Rezeptoren in lebenswichtigen Organen eine natürliche Immunität involviert, ist ohne weiteres klar. Ein Beispiel hierfür bildet das von Sachs[24] studierte Verhalten des Meerschweinchenblutes gegenüber dem in der Körperflüssigkeit der Kreuzspinne enthaltenen Toxin, dem Arachnolysin. Während die Blutkörperchen des Kaninchens schon von sehr geringen Mengen dieses Toxins gelöst werden, sind die Blutkörperchen des Meerschweinchens auch den größten Mengen desselben gegenüber unempfindlich. Untersucht man die Bindungsfähigkeit der Meerschweinchenblutkörperchen für das Arachnolysin, so findet man, dass dieselbe im Gegensatz zu den Kaninchenblutkörperchen auch nicht die geringste Spur zu binden vermögen. Es handelt sich also hier bei dem Meerschweinchenblut um eine vollkom-

mene natürliche Immunität gegen das Arachnolysin, wie sie durch das Fehlen der entsprechenden Rezeptoren bedingt ist.

Welche Rolle die Verteilung der Rezeptoren im Organismus für die Giftempfindlichkeit und zugleich für die Fähigkeit der Antitoxinbildung spielen kann, zeigt anschaulich das Verhalten verschiedener Tierspecies gegenüber dem Tetanustoxin. Das Meerschweinchen, welches für dieses Gift außerordentlich empfindlich ist und daher durch genuine Tetanusgifte kaum zu immunisieren ist, besitzt offenbar fast ausschließlich in seinem Zentralnervensystem Rezeptoren für das Tetanospasmin, während das Kaninchen weniger gegen das Gift empfindlich und leichter zu immunisieren ist. Bei dieser Tierspecies sind, wie schon aus den von Dönitz[10] beschriebenen Veränderungen parenchymatöser Organe hervorgeht, Rezeptoren nicht nur im Zentralnervensystem, sondern in den verschiedensten anderen Organen und jedenfalls auch im Bindegewebe vorhanden.

Die Ausbildung von Zellrezeptoren lässt sich in einigen Fällen im Laufe der individuellen Entwicklung gewisser Tiere verfolgen. Camus und Gley haben schon beobachtet, dass die Empfindlichkeit der Blutkörperchen neugeborener Kaninchen gegen das Hämolysin des Aalserums eine erheblich geringere ist, als diejenige der Blutkörperchen erwachsener Kaninchen. Systematisch konnte dann Sachs[25] die Ausbildung der Rezeptoren für Arachnolysin an den Blutkörperchen des Hühnchens verfolgen. Während das Blut des eben ausgekrochenen Hühnchens von Arachnolysin weder gelöst wird, noch auch dasselbe bindet, stellt sich bald eine von Tag zu Tag wachsende Empfindlichkeit ein, die auf das Neuauftreten und die Vermehrung der entsprechenden Rezeptoren zu beziehen ist.

Cytotoxine und Seitenkettentheorie.

Eine erhebliche Ausdehnung und zugleich eine weitere experimentelle Stütze erfuhr die Seitenkettentheorie, als es gelang, ihre Giltigkeit auch für das weite Gebiet der cytotoxischen Vorgänge zu beweisen.

Musste man zuerst annehmen, dass es sich bei der Wirkung der immunisatorisch erzeugten bactericiden Sera, wie wir sie besonders aus den Untersuchungen Pfeiffers, Bordets und anderer kannten, um Immunitätsvorgänge sui generis handelte, so wurde es durch eine unerwartet günstige Wendung, welche die Versuchsanordnung für diese Frage in hohem Maße bereicherte, möglich, auch für diese Vorgänge einheitliche Gesichtspunkte zu schaffen und sie der Seitenkettentheorie unterzuordnen. Die theoretische Arbeit auf diesem Gebiete knüpft sich in erster Linie an das Studium der Hämolysine. Es wird sich deshalb empfehlen, unsere allgemeinen Ausführungen vornehmlich an das Beispiel der Hämolysine anzuknüpfen, welches das Prototyp für alle Vorgänge ähnlicher Art bildet.

Bekanntlich zeigten die grundlegenden Versuche von R. Pfeiffer & Issaeff, dass in der Bauchhöhle von immunisierten Meerschweinchen Choleravibrionen resp. andere Bakterien, welche der zur Immunisierung erzeugten Species angehören, zur Auflösung gelangen. Diese Fähigkeit der spezifischen Bakteriolyse haftete, wie Pfeiffer zeigte, dem Blutserum der immunisierten Tiere an, welches z. B. mit lebenden Choleravibrionen in die Bauchhöhle normaler Meerschweinchen einge-

führt, auch dort die Bakteriolyse hervorbringt. Dass man für das Studium dieser immunisatorisch erzeugten Bakteriolysine den Tierversuch entbehren kann, zeigte später BORDET durch Reagenzglasversuche, in denen er durch Zufügung von an sich nicht bakteriolytisch wirkendem normalen Serum zu seinem Immunserum Bakteriolyse hervorbringen konnte. Eine großer Ausdehnung und genauester quantitativer Durchführung zugängliche bequeme Versuchsanordnung war hierdurch noch nicht gegeben. Diese erschien erst, als es BORDET[26], v. DUNGERN[27] und LANDSTEINER[28] etwa gleichzeitig in unabhängigen Versuchen gelang, ganz analoge Erscheinungen wie durch die Immunisierung mit Bakterien, auch durch die Immunisierung von Tieren mit roten Blutkörperchen hervorzurufen.

Es zeigte sich nämlich folgendes Grundphänomen, welches inzwischen in einer außerordentlich großen Zahl verschiedenartiger Fälle bestätigt worden ist. Injiziert man einem Tier die Blutkörperchen einer andern Tierart, für welche das Serum des ersteren Tieres normalerweise nicht oder nur wenig hämolytisch wirkt, so gewinnt nach einer Reihe von Tagen das Serum dieses so vorbehandelten Tieres die Eigenschaft, in spezifischer Weise die Blutkörperchen, welche den zur Injektion benutzten entsprechen, in vitro aufzulösen. Diese Erscheinungen der Hämolyse lassen sich nun ohne Schwierigkeit im Reagenzglasversuch beobachten, mannigfaltig variieren und mit großer Genauigkeit messen. BORDET konnte zeigen, dass ebenso wie bei den Vorgängen der Bakteriolyse auch bei der Hämolyse zwei Komponenten des hämolytisch wirkenden Serums in Aktion treten. Die eine Komponente entsteht durch die Immunisierung und wird als Immunkörper oder Ambozeptor bezeichnet, die andere ist ein Bestandteil des Normalserums und wird als Komplement bezeichnet. Der Ambozeptor kann sich in sehr hoher Konzentration im Blutserum des immunisierten Tieres anhäufen, während das Komplement, unabhängig von der Neubildung von Ambozeptoren bleibt und durch die Immunisierung keine Vermehrung erleidet. (v. DUNGERN[29].)

Das Zusammenwirken von Ambozeptor und Komplement bei der Hämolyse geht in der Weise vor sich, dass der Ambozeptor von den zur Immunisierung verwandten Blutkörperchen, und zwar im allgemeinen nur von diesen und nicht von den Blutkörperchen anderer Tierarten, spezifisch gebunden wird. Der Ambozeptor überträgt die Wirkung des Komplements auf die roten Blutkörperchen. Die Schädigung und Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt ausschließlich durch das Komplement. Es stellt demnach der Ambozeptor das Bindeglied dar zwischen den Rezeptoren der Blutkörperchen, welche nach den Anschauungen der Seitenkettentheorie die Verankerung vermitteln, und dem hämolytisch wirkenden Komplement. Dem Ambozeptor kommen also zwei haptophore Gruppen zu, eine cytophile und eine komplementophile, während dem Komplement neben der haptophoren Gruppe eine spezifisch wirksame zymotoxische Gruppe zugeschrieben werden muss (EHRLICH & MORGENROTH[30]).

Der hier in seinen Grundzügen dargestellte Mechanismus der Hämolysinwirkung konnte besonders den Angriffen BORDETS gegenüber durch eine große Anzahl experimenteller Beweise aufrechterhalten werden. Die vielen Argumente, welche zu seinen Gunsten sprechen, können an dieser Stelle nicht aufgeführt werden und es sei auf eine neuere Zusammenfassung derselben, welche EHRLICH[31] in der Festschrift zu

R. Kochs 60. Geburtstag gegeben hat, verwiesen. Hier wollen wir nur auf das von M. Neisser & Wechsberg[32] studierte Phänomen der Komplementablenkung, eine der besten Stützen der Ambozeptortheorie, und die neueren Versuche von Kyes[33] über das Hämolysin des Cobragiftes hinweisen. Kyes konnte zeigen, dass das Cobragift einen hämolytischen Ambozeptor besitzt, für den das Lecithin die Rolle des Komplements spielt. Der Mechanismus der Hämolyse entspricht in allen Stücken dem der Hämolysine des Serums und der geforderte Zusammenhang zwischen Ambozeptor und dem als Komplement wirkenden Lecithin ließ sich hier direkt auf chemischem Wege nachweisen durch die Darstellung der Lecithinverbindung des Cobraambozeptors (Kyes[34]).

Für die Betrachtung der cytolytischen Vorgänge vom Standpunkte der Seitenkettentheorie aus ist es vor allem von Wichtigkeit, dass auch hier klare und konsequente Vorstellungen zu erzielen sind, wenn man den gesamten chemischen und biologischen Prozessen, welche bei der Cytolyse und bei der Erzeugung cytolytischer Antikörper in Frage kommen, die Mitwirkung von Rezeptoren zu Grunde legt. Anschauungen, wie sie besonders Bordet aussprach, welche nicht eine chemische Bindung der Ambozeptoren, sondern nur eine Art physikalischer Adsorption derselben zulassen wollen, sind in keiner Weise imstande, der Fülle der Thatsachen gerecht zu werden. Vor allem sei hier darauf hingewiesen, dass die außerordentliche Mannigfaltigkeit der auf eine bestimmte Blutkörperchenart einwirkenden Ambozeptoren nur dann zu begreifen ist, wenn man ihnen als korrespondierende Bestandteile der Zellen eine entsprechende Vielheit der Rezeptoren gegenüberstellt.

Am schlagendsten zeigt sich der Wert der Rezeptorentheorie beim Studium der Isolysine, wo, gegen ein und dieselbe Blutkörperchenart gerichtet, sich in jedem Falle verschiedene Isolysine darstellen lassen, deren Beziehung zur Zelle nicht anders denkbar ist, als unter dem Bilde der Verankerung an bestimmte Rezeptoren.

Eine weitgehende Klärung hat durch die Seitenkettentheorie die Vorstellung von der Spezifität der auf Zellen einwirkenden Antikörper, der Agglutinine und Ambozeptoren, erfahren, die eine vollkommene Ausdehnung auch auf die Präzipitine findet. Es hat sich immer mehr gezeigt, dass die Idee einer strengen Spezifität der immunisatorisch durch Zellinjektion ausgelösten Antikörper im Sinne der zoologischen und botanischen Systematik nicht aufrechtzuerhalten ist, und dass in den Beziehungen zu spezifischen Antikörpern zwischen den einzelnen Zellarten ein und derselben Species Uebergänge bestehen können. So zeigte sich z. B., dass Ambozeptoren, welche durch Injektion von Ochsenblut erhalten worden sind, auch auf Ziegenblutkörperchen einwirken können, dass durch Injektion von Spermatozoën oder Flimmerepithelien einer bestimmten Tierspecies gewonnene Ambozeptoren auch von den Blutkörperchen derselben Species verankert werden, dass Präzipitine, welche durch Injektion eines bestimmten Serums erzeugt sind, auch Sera nahe verwandter Tierspecies zu präzipitieren imstande sind. In diese Mannigfaltigkeit, die mit jeder Ausdehnung der experimentellen Erfahrungen um so größer wurde, brachte die Einführung des Rezeptorenbegriffes Ordnung und Uebersichtlichkeit. Durch entsprechende Bindungsversuche ließ sich zeigen, dass die immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren, ebenso wie z. B. die Präzipitine, sich aus zahlreichen Einzelkomponenten zusammensetzen, welche sich in ihrer haptophoren Gruppe unterscheiden und denen demgemäß eine große Anzahl verschiedener

Rezeptoren der Zelle entsprechen. Zwischen gleichartigen Zellen verschiedener Species und zwischen den verschiedenen Zellterritorien einer einzelnen Species besteht nun vielfach eine mehr oder weniger weitgehende Rezeptorengemeinschaft. So kommt es, dass das scheinbare Durchbrechen des Spezifitätsprinzips bei der Bildung der Antikörper seine einfache Erklärung darin findet, dass sich die spezifischen Beziehungen ausschließlich zwischen den Rezeptoren und den durch diese erzeugten Antikörpern abspielen. Die Immunitätsreaktionen sind deshalb in erster Linie Reaktionen auf bestimmte Rezeptoren und können da zur Anschauung gebracht werden, wo dieselben Rezeptoren vorhanden sind, welche ihre Auslösung bedingten (Ehrlich & Morgenroth[35]).

Für die Bedeutung der Rezeptoren bei der Auslösung der Ambozeptoren erbrachte v. Dungern[29] das Experimentum crucis. Er konnte nämlich zeigen, dass Blutkörperchen, welche vorher mit hämolytischen Ambozeptoren in vitro gesättigt worden sind, nicht mehr imstande sind nach Injektion bei geeigneten Tieren hämolytische Ambozeptoren auszulösen. Die Versuche wurden im Prinzip von Sachs[36] für hämolytische Ambozeptoren bestätigt, ebenso von M. Neisser & Lubowski[37] für Bakterienagglutinine. Es zeigten diese Versuche aufs klarste den engen Zusammenhang zwischen der immunitätsauslösenden Funktion der Rezeptoren und ihrer Fähigkeit, die so ausgelösten Ambozeptoren zu binden, und zeigten ferner, wie eng die chemischen und die biologischen Vorgänge, welche sich mit Hilfe der Rezeptoren abspielen, miteinander verknüpft sind.

Ebenso, wie den immunisatorisch erzeugten Antitoxinen physiologische Analoga in den normalen Antitoxinen des Serums entsprechen, finden auch die immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren ihre physiologischen Korrelate in den hämolytischen und baktericiden Substanzen der normalen Sera. Sowohl für eine Anzahl normaler Bakteriolysine als auch im besondern für die von Sachs einem eingehenden Studium unterworfenen normalen Hämolysine ergab sich, dass ihrer Wirkung derselbe Mechanismus zu Grunde liegt, der auch für die entsprechenden immunisatorisch erzeugten Antikörper maßgebend ist. Trotz aller experimentellen Schwierigkeiten konnte hier mannigfachen Anzweiflungen gegenüber gezeigt werden, dass sich überall die Zusammensetzung der natürlichen Hämolysine aus Ambozeptor und Komplement bestätigen ließ.

Es kann heute als durch zahlreiche Versuche sicher erwiesen angesehen werden, dass die Zahl der im Serum vorhandenen verschiedenen Komplemente eine sehr große ist und dass es sich nicht, wie man lange aufrechtzuerhalten suchte, um ein einheitliches »Alexin« handelt.

Ebenso wie den Rezeptoren, welche als Antitoxin in den Kreislauf gelangen, vindiziert die Seitenkettentheorie den in ihrem Bau weit komplizierteren Rezeptoren, die im Serum als Agglutinine und als Ambozeptoren in die Erscheinung treten, eine bestimmte Rolle in der Physiologie der Ernährung. Ihrer komplizierteren Struktur entspricht auch eine kompliziertere physiologische Aufgabe. Ehrlich[7] nimmt an, dass bei den Rezeptoren, welche den Agglutininen entsprechen, die agglutinierende Gruppe von Bedeutung für die Ernährung des Protoplasmas ist, und dass in derselben Weise die Fähigkeit der Ambozeptoren, Komplemente anzuziehen, von hervorragender Wichtigkeit ist, solange dieselben noch dem Verbande des Protoplasmas angehören. Während die

haptophore Gruppe, dieselbe also, die bei den freien Agglutininen und Ambozeptoren von der Zelle verankert wird, die Moleküle der Nährstoffe anzieht, kommt der agglutinierenden Gruppe eine für die Verarbeitung derselben wesentliche Thätigkeit zu, während die komplementophile Gruppe des Ambozeptors Komplemente anzieht, deren zymotoxische Gruppe wiederum das Nährstoffmolekül beeinflusst.

Toxoïde und biologische Toxinanalyse.

Die Verhältnisse, die der Bindung von Toxin und Antitoxin zu Grunde liegen, lassen sich, wie aus dem früher Gesagten ersichtlich, aus den Grundprinzipien der Seitenkettentheorie auf das einfachste und in aller Vollständigkeit entwickeln. Die Vorgänge, wie sie bei den einzelnen Toxinen und Antitoxinen beobachtet werden, bieten nun gewisse Komplikationen dar, die mit Hilfe der Seitenkettentheorie ihre Aufklärung gefunden haben. Dieselben sind in vieler Hinsicht für Theorie und Praxis der Immunitätslehre von großer Bedeutung und müssen deshalb etwas eingehender besprochen werden.

Bekanntlich sind bisher die Versuche zahlreicher, mit allen Hilfsmitteln chemischer Methodik ausgerüsteter Forscher, Toxine oder Antitoxine in chemisch reiner, analysenfähiger Form darzustellen, gescheitert. Nach den neuesten Untersuchungen von Kyes[34], dem es gelang, die hämolytische, nach Art eines Ambozeptors wirkende Komponente des Cobragiftes als Lecithinverbindung, die in Chloroform und Alkohol löslich ist, zu isolieren, ist vielleicht für die Zukunft die Hoffnung gegeben, auf ähnlichen Wegen, welche von den bisherigen prinzipiell verschieden sind, auch noch andere Toxine und toxinartige Substanzen von ihren Beimengungen, besonders den Albuminoïden zu befreien. Vorläufig aber ist man bei der Erforschung der Toxine, der Antitoxine und sonstigen Antikörper des Serums (Ambozeptoren, Komplemente, Agglutinine) auf die Anwendung der biologischen Methoden angewiesen und verdankt die wesentlichen Fortschritte deren Ausgestaltung und Verfeinerung.

Es zeigte sich nun zunächst bei dem Studium der genuinen Toxinlösungen, wie sie die filtrierten oder sterilisierten Bakterienkulturen in flüssigen Medien oder giftige tierische Sekrete darstellen, dass es in vielen Fällen unmöglich ist, die Gesamtheit der durch dieselben hervorgebrachten Giftwirkungen als Effekte eines einzigen Giftes zu erklären, sondern dass es notwendig ist, eine Mehrheit von Toxinen in gewissen Giftlösungen anzunehmen. Die erste derartige biologische Analyse einer Giftbouillon wurde von Ehrlich[1] ausgeführt. Er stellte fest, dass das »Gift«, welches der Tetanusbacillus sezerniert, sich aus mindestens zwei verschiedenen Toxinen zusammensetzt, deren eines, das »Tetanospasmin« auf das Nervensystem einwirkt und die bekannten Krampfsymptome des Tetanus herbeiführt, das andere, das »Tetanolysin« die roten Blutkörperchen in vitro zur Auflösung bringt. Dass zwei differente Gifte hier vorliegen müssen, ergab sich schon daraus, dass in Tetanuskulturen verschiedener Provenienz die spastische Wirkung im Tierversuche und die hämolytische Wirkung in vitro in hohem Maße differierten. Die im Tierversuche hochtoxischen Tetanusgifte Tizzonis sind sogar völlig frei von Tetanolysin.

Die Analyse unter den von der Seitenkettentheorie gegebenen Gesichtspunkten war mit dieser Feststellung zweier Gifte noch nicht ab-

geschlossen, da noch zu entscheiden war, ob hier zwei in ihren beiden charakteristischen Gruppen, der haptophoren und toxophoren Gruppe, differente Toxine vorliegen. Es wäre a priori denkbar, dass die beiden Toxine eine haptophore Gruppe gemeinsam hätten, also sowohl von Zellen des Zentralnervensystems, wie auch von Blutkörperchen gebunden würden, dass aber verschiedene toxophore Gruppen die Giftigkeit jedes dieser Toxine auf bestimmte Zellen beschränkten. Der Versuch zeigte nun, dass rote Blutkörperchen wohl eine Giftlösung ihrer hämolytischen Wirkung beraubten, ohne die spezifische Wirkung im Tierversuch zu beeinträchtigen. Es ergab sich schon hieraus mit Sicherheit eine Verschiedenheit der haptophoren Gruppe der beiden Gifte, die noch durch das Verhalten dem Tetanusserum gegenüber bestätigt wurde. Nach der Seitenkettentheorie müssen Giften, die durch ihre Bindungsverhältnisse sich also mit verschiedenen haptophoren Gruppen ausgestattet manifestieren, auch verschiedene Antitoxine entsprechen. Thatsächlich zeigte sich denn auch, dass verschiedene Tetanussera sich dem Tetanospasmin und dem Tetanolysin gegenüber in ihrer antitoxischen Wirkung nicht gleichartig verhalten. Die Wirkungen verschiedener Tetanussera im Tierversuch und im hämolytischen Reagenzglasversuch gehen keineswegs parallel, sondern man findet Sera, die bei starker antispastischer Wirkung nur eine geringe antihämolytische Wirkung ausüben und umgekehrt. Durch alle diese Feststellungen ist die Frage dahin entschieden, dass das rohe Tetanusgift zwei verschiedene Toxine enthält, die sich sowohl in ihrer haptophoren, wie auch in ihrer toxophoren Gruppe unterscheiden. Ein drittes Gift, welches im Tierversuch Kachexie bedingt, hat TIZZONI in Tetanuskulturen beobachtet.

Zu ähnlichen Resultaten hat die Untersuchung der Schlangengifte geführt, in denen sich auf biologischem Wege mindestens vier verschiedene Gifte (Hämotoxin, Leukotoxin, Neurotoxin, Endotheliotoxin) nachweisen ließen (FLEXNER & NOGUCHI[38]). Zu der Erkenntnis entsprechender Mannigfaltigkeiten hat die Anwendung unserer Methodik bei den komplexen Cytotoxinen geleitet, worauf schon hingewiesen ist.

Die pluralistische Auffassung, wie sie sich aus der eingehenderen Analyse der Toxine ergiebt, hat übrigens von vornherein die größere Wahrscheinlichkeit einer unitarischen Auffassung gegenüber für sich. Wir begegnen dieser Vielheit bei fast allen Produkten der Zellthätigkeit, so bei den Fermenten tierischen und pflanzlichen Ursprunges und den pflanzlichen Alkaloïden. Wenn wir bedenken, dass uns in der Leberzelle bis jetzt schon zwölf verschiedene Fermente bekannt sind, dass die Chinarinde zwanzig verschiedene Alkaloïde enthält, so wird das Prinzip, die Gifte nach Möglichkeit vom pluralistischen Standpunkte aus der Analyse zu unterwerfen, als das natürlichste und fruchtbarste erscheinen.

Unter konsequenter Benutzung der Seitenkettentheorie ist es JACOBY gelungen, das Verhalten des Ricins, eines aus dem Samen von Ricinus communis gewonnenen Rohgiftes, welches im Tierversuch toxisch wirkt und im Reagenzglasversuche Blutkörperchen verklumpt, aufzuklären. JACOBY konnte zeigen, dass die Giftwirkungen und das Verhalten zum spezifischen Antitoxin zu dem Schlusse führen, dass es sich hier um ein Gift mit einheitlicher haptophorer Gruppe und zwei differenten toxophoren Gruppen handelt, von denen die eine die giftige Wirkung im Tierkörper, die andere die Agglutination in vitro bedingt.

Von besonderer Bedeutung sind eingehende analytische Studien dieser Art für die Kenntnis des Diphtheriegiftes und seiner Be-

ziehungen zum Diphtherieantitoxin geworden. Die Resultate der Untersuchungen Ehrlichs sind in diesem Werke schon von Oppenheimer dargestellt, so dass wir hier nur noch einige aktuelle Ergänzungen anzufügen haben.

In neuerer Zeit ist von Arrhenius & Madsen der Versuch gemacht worden, die komplizierten Absättigungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin, wie sie besonders durch Anwendung der von Ehrlich eingeführten Methode der partiellen Absättigung klargestellt worden sind, auf Grund möglichst einfacher Voraussetzungen über die Konstitution der Toxine zu erklären und so die Annahme der verschiedenartigen Giftmodifikationen unnötig zu machen. Es sollen die Neutralisationsvorgänge zwischen Toxin und Antitoxin nach diesen Autoren nach denselben Gesetzmäßigkeiten verlaufen, wie die Absättigung einer schwachen Säure und einer schwachen Base. Besonders die Toxone des Diphtheriegiftes sollen nicht Gifte eigener Art sein, sondern sich aus derartigen einfachen Absättigungsvorgängen erklären.

Ehrlich[39] hat neuerdings in einer eingehenden Darstellung gezeigt, dass diese Annahme nicht zutreffend sein könne, da die Avidität des Diphtherietoxins zum Antitoxin nicht, wie Arrhenius & Madsen[40] annehmen, eine geringe, sondern im Gegenteil eine sehr hohe ist. Die Abweichungen von der geraden Linie, wie sie bei der graphischen Darstellung der Giftabsättigung zu Tage treten, sind nicht durch die Annahme eines einheitliches Giftes von schwacher Avidität zu erklären. Sie sind vielmehr der Ausdruck der Thatsache, dass in der Giftbouillon Beimengungen verschiedenartiger Substanzen von Toxoïdcharakter enthalten sind. An der Existenz der Toxone des Diphtheriegiftes muss nach unseren Anschauungen festgehalten werden und neuere Versuche haben gezeigt, dass nur unter dieser Voraussetzung das Verhalten von Diphtherietoxin und Antitoxin zu verstehen ist.

Bei der Wichtigkeit der Frage wollen wir nicht verfehlen, die einschlägigen neuen Versuche v. Dungerns[41] und Sachs'[42] hier anzuführen.

Da die Berechnungen von Arrhenius & Madsen und die daraus gezogenen Schlüsse auf der Gleichgewichtsformel für reversible Reaktionen fußen, so war die Entscheidung von besonderem Interesse, ob der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin überhaupt die von Arrhenius & Madsen supponierte Reversibilität zukommt. Gemische, welche dieselbe Menge von Toxin und Antitoxin enthalten, müssten dann immer denselben Gleichgewichtszustand erreichen, gleichgiltig, ob die einzelnen Komponenten auf einmal oder in verschiedenen Fraktionen gemischt wurden. Dass dies nicht der Fall ist, geht schon aus früheren Beobachtungen von Danysz hervor, deren Bedeutung für die uns hier interessierende Frage v. Dungern erkannt hat. v. Dungern zeigte, dass ein Diphtherietoxin-Antitoxingemisch erheblich giftiger ist, wenn das Toxin in zwei Absätzen zur Immunitätseinheit zugesetzt wird, als wenn die Mischung auf einmal erfolgt. Es wird dadurch nicht allein die L_+-, sondern auch die L_0-Dose erheblich herabgesetzt, und zwar auch dann, wenn die auf gewöhnliche Weise dargestellten Kontrollgemische erst zur Zeit des zweiten Giftzusatzes angesetzt werden. Ein solches Verhalten ist mit der Auffassung der Toxin-Antitoxinverbindung als einer zwischen einheitlichen Substanzen stattfindenden reversiblen Reaktion unmöglich zu vereinigen, da der beobachtete Ausschlag in umgekehrter Richtung hätte ausfallen müssen, wenn er eine Funktion der

Reaktionsgeschwindigkeit wäre. Die Erscheinungen erklären sich dagegen in einfachster Weise durch die Annahme einer komplexen Konstitution des Diphtheriegiftes. Setzt man nämlich einer überschüssigen Antitoxinmenge einen kleinen Giftteil zu, so können auch die schwach aviden Bestandteile, welche für die eigentlich akut toxische Wirkung nicht in Betracht kommen, Verbindungen mit dem Antitoxin eingehen. Nimmt man weiterhin an, dass diese Verbindungen in hohem Grade irreversibel sind, so dass sie auch durch die avideren Bestandteile nicht mehr gesprengt werden, so ist es leicht verständlich, dass eine gewisse Toxinmenge eine größere Antitoxinmenge in Beschlag nehmen kann, als zur Aufhebung der toxischen Wirkung notwendig ist. Eine nachträglich zugesetzte Giftfraktion wird daher weniger disponibles Antitoxin vorfinden, als bei gleichzeitigem Zusatz der gesamten Giftmenge zur Verfügung gestanden hätte. Da auch die L_0-Dose bei geeigneter Fraktionierung herabgesetzt wird, so muss man neben dem Toxon noch eine geringer avide, ungiftige Antitoxin bindende Substanz in der Diphtheriebouillon annehmen, die v. Dungern Epitoxonoïd genannt hat.

Ganz analoge Erscheinungen hat H. Sachs bei der Untersuchung des Tetanolysins beobachtet, so dass auch dieser Stützpunkt der unitarischen Bestrebungen von Arrhenius & Madsen hinfällig wird. Es zeigt dieser Umstand, wie vorsichtig man bei der Beurteilung quantitativer Werte in biologischen Fragen sein muss, da man beim Tetanolysin von vornherein vielleicht eher, als beim Diphtheriegift an eine reversible Verbindung mit dem Antitoxin hätte denken können und die Kurve der Tetanolysin-Antilysinreaktion mit der Borsäure-Ammoniakkurve äußerlich eine gewisse Aehnlichkeit hat.

Von großer Wichtigkeit für das Gesamtgebäude der Seitenkettentheorie ist es, dass die Untersuchungen der letzten Jahre auch auf dem Gebiete der Hämolysine, Agglutinine und Präzipitine die Existenz von Bildungen, welche denen der Toxoïde entsprechen, erwiesen haben. Angesichts der neueren Versuche von Arrhenius & Madsen, Phänomene, welche sich bei dem Studium der Toxine und Antitoxine zeigen, ohne Zuhilfenahme von Toxoïden auf Grund einfachster Voraussetzungen zu erklären, ist es von hoher Bedeutung, dass auch auf diesen, auf das engste verwandten Gebieten Toxoïdbildungen mit aller Sicherheit zu Tage treten. Es besteht für uns kein Grund, die feste Basis unserer experimentellen Erfahrungen über Toxine und Antitoxine zu verlassen und Arrhenius & Madsen in ihren unitarischen Bestrebungen zu folgen. Unter allen Umständen würden uns hiervon schon methodische Bedenken abhalten, die sich daraus ergeben, dass die Toxoïdbildung im ganzen Bereich der Haptine zu Tage tritt.

Die Existenz von Komplementoïden wurde zuerst von Ehrlich & Morgenroth[43] festgestellt, welche zeigten, dass es möglich ist, durch Immunisierung mit inaktivierten Komplementen in derselben Weise Antikomplemente zu erzeugen, wie durch intakte Komplemente. Es ergab sich aus dieser Thatsache der Schluss, dass durch das Erwärmen der Komplemente Derivate erzeugt werden, denen die Komplementwirkung dadurch verloren gegangen ist, dass ihre zymotoxische Gruppe wesentlich verändert ist, während die haptophore Gruppe, welche allein ausschlaggebend für die Antikörperbildung ist, erhalten geblieben ist. Der direkte Beweis für die hier vorausgesetzten Veränderungen wurde später von Ehrlich & Sachs[43] erbracht, welche zeigen konnten, dass derartige Komplementoïde noch in den Ambozeptor eingreifen und nach

dieser Verankerung ihrer haptophoren Gruppe intakte Komplemente an dem Eingreifen in den Ambozeptor verhindern (Komplementoïdverstopfung).

Analoge Vorgänge wurden von KRAUS & v. PIRQUET [45] u. a. an den Bakterienagglutininen beobachtet. Es handelte sich hier um die Bildung von Proagglutinoïden, deren Nachweis ja von allen anderen derartigen Bildungen am leichtesten gelingt. Behandelte man Bakterien mit diesen Proagglutinoïden, so wurden sie nicht in sichtbarer Weise verändert, verloren aber die Fähigkeit, von sonst wirksamen Agglutininen verklumpt zu werden, resp. dieselben zu verankern. Es ist hier offenbar die agglutinophore Gruppe, welche der toxophoren Gruppe der Toxine entspricht, erheblich modifiziert worden, während die von den Rezeptoren der Bakterien verankerte haptophore Gruppe intakt geblieben ist und zugleich eine Aviditätssteigerung erlangt hat.

Ganz ähnliche Vorgänge wurden von MÜLLER [46], EISENBERG [47] bei den Präzipitinen beobachtet, indem hier gleichfalls Modifikationen vom Charakter der Propräzipitoïde auftraten, welche die Wirkung unveränderter Präzipitine zu hindern imstande waren.

Die Seitenkettentheorie bringt auch hier in zunächst heterogen erscheinende Gebiete der Immunitätslehre einen festen Zusammenhang. Die unübersehbare Fülle der Einzelthatsachen lässt sich ohne Zwang in die hier kurz dargestellten Prinzipien einordnen, die zugleich heuristische Kraft genug bewähren, um ihrerseits wieder zur Auffindung zahlreicher neuer experimenteller Thatsachen zu führen.

Litteratur.

Erschöpfende Litteraturnachweise schließen sich bei der fast unübersehbaren Menge der Publikationen für eine kurze Uebersicht, wie sie hier gegeben wurde, aus. Mit ausgiebigen Verzeichnissen der einschlägigen Litteratur ist ausgestattet: ASCHOFF, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse, Jena 1902; ferner SACHS, Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre, Sonderabdruck aus Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der pathologischen Anatomie, Wiesbaden 1902 und v. DUNGERN, Die Antikörper, Jena 1903, die zugleich ausführliche Darstellungen der Seitenkettentheorie enthalten. Die Theorie findet sich außerdem dargestellt in:

DIEUDONNÉ, Schutzimpfung u. Serumtherapie, Würzburz 1903.

METSCHKIKOFF, L'Immunité dans les maladies infectieuses, Paris 1901. Deutsch von Jul. Meyer, Jena 1902.

OPPENHEIMER, Toxine u. Antitoxine, Jena 1904.

WASSERMANN, Hämolysine, Cytotoxine u. Präzipitine, Volkmanns Samml. klin. Vortr., 1901.

Die Grundlagen der Theorie sind enthalten in:

EHRLICH, Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums u. ihre theoret. Grundlagen, Klin. Jahrb., 1897 u. Jena 1897.

EHRLICH, Die Konstitution des Diphtheriegiftes, Dtsch. med. Woch., 1898.

Die meisten späteren Arbeiten EHRLICHS und seiner Schüler sind gesammelt erschienen als Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, Berlin 1904. Hier befinden sich auch die Besprechungen der Einwände GRUBERS und ARRHENIUS'.

Im folgenden werden nur die im Text citierten neueren Arbeiten angeführt:

1 ROUX, X. internat. Congr. f. Hygiene u. Demographie. Bericht von Roux u. Ref. v. Löffler, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gehundheitspfl., Bd. 32. — 2 MARX, Ztschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901. — 3 EHRLICH, Fortschr. d. Med., 1897. — 5 Ders., s. bei MADSEN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 32, 1899. — 5 MORGENROTH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899. — 6 MARTIN & CHERRY, Proc. of the Royal Soc., vol. 63 and 64. — 7 S. bes. EHRLICH, Schlussbetrachtungen. Nothnagels spec. Pathol. u. Therapie, Bd. 8, Wien 1901. — 8 KRAUS, Centralbl. f. Bakt., 1903. — 9 S. bes.

EHRLICH, Ueber die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakol. Wirkung. v. Leyden-Festschr., Bd. 1, Berlin 1902. — [10] DÖNITZ, Dtsch. med. Woch., 1898. — [11] MORGENROTH, Arch. intern. de Pharmakodyn., 1900. — [12] MEYER & RANSOM, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1903. — [13] WASSERMANN & TAKAKI, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 1. — [14] WASSERMANN, ebd., 1894. — [15] ROUX & MARTIN, Ann. Pasteur, 1894. — [16] COBBETT, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 1899. — [17] M. NEISSER & WECHSBERG, Ztschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901. — [18] TSCHISTOWITSCH, Ann. Pasteur, 1899. — [19] KRAUS, Wiener klin. Woch., 1897. — [20] P. TH. MÜLLER, Centralbl. f. Bakt., 1903. — [21] v. DUNGERN, Die Antikörper, Jena 1903. — [22] HAMBURGER & v. PIRQUET, bei v. PIRQUET & SCHICK, Wiener klin. Woch., 1903. — [23] RÖMER, Gräfes Arch., Bd. 52, 1901. — [24] SACHS, Hofmeisters Beitr., Bd. 2, H. 1—3. — [25] Ders., Centralbl. f. Bakt., 1903. — [26] BORDET, Ann. Pasteur, 1898. — [27] v. DUNGERN, Münch. med. Woch., 1899. — [28] LANDSTEINER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 1899. — [29] v. DUNGERN, Münch. med. Woch., 1900. — [30] EHRLICH & MORGENROTH, Berl. klin. Woch., 1899. — [31] EHRLICH, Festschrift zum 60. Geburtstage von Rob. KOCH, Jena 1903. — [32] M. NEISSER & WECHSBERG, Münch. med. Woch., 1901. — [33] KYES, Berl. klin. Woch., 1903 u. KYES & SACHS, ebd., 1903. — [34] KYES, Berl. klin. Woch., 1903. — [35] EHRLICH & MORGENROTH, ebd., 1901. — [36] SACHS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 1901. — [37] M. NEISSER & LUBOWSKI, ebd. — [38] FLEXNER & NOGUCHI, Journ. of exper. Med., vol. 6, 1902. — [39] EHRLICH, Berl. klin. Woch., 1902. — [40] ARRHENIUS & MADSEN, Ztschr. f. physikal. Chem., 1903. — [41] v. DUNGERN, Deutsche med. Woch., 1904. — [42] SACHS, Berl. klin. Woch., 1904. — [43] EHRLICH & MORGENROTH, ebd., 1901. — [44] EHRLICH & SACHS, ebd., 1902. — [45] KRAUS & v. PIRQUET, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32. — [46] MÜLLER, Münch. med. Woch., 1902; Arch. . Hyg., 1902. — [47] EISENBERG, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 1002.

VIII.

Antitoxische Sera.

Von

Professor Dr. A. Wassermann
in Berlin.

Geschichtliches.

Während die experimentell wissenschaftliche Begründung der Lehre von den spezifischen Antitoxinen durch v. Behring[1] nur wenig älter als ein Decennium ist, scheint die Möglichkeit, sich gegen gewisse Gifte durch allmählich gesteigerte Zufuhr derselben zu immunisieren, schon seit alters bekannt gewesen zu sein. Ja, sogar die Thatsache, dass bei den so immunisierten Individuen im Blute resp. anderen Körpersäften spezifische Gegengifte auftreten, scheint im Altertum und bei gewissen Naturvölkern der Beobachtung nicht entgangen zu sein. Am bekanntesten ist in dieser Hinsicht die Berichterstattung von Plinius, dass Mithridates sich durch allmähliche Gewöhnung gegen gewisse Gifte schützte und, was uns hier besonders interessiert, das Blut von Enten, die er mit Giften gefüttert hatte, zu seinem Schutze verwendete. Hierher rührt auch der Ausdruck »Mithridatismus« für den Vorgang der absichtlichen Giftgewöhnung. — Auch von einer Kaste der Schlangenbeschwörer in Indien wird berichtet, dass sie sich von Jugend an von Schlangen, die in ihrem Giftigkeitsgrade allmählich immer stärker wurden, beißen ließen und sich so gegen das stärkste Schlangengift immunisierten. — Auch diese Kaste scheint die Bildung und den Uebergang spezifischer Gegengifte in die Körpersäfte gekannt zu haben, da weiter erzählt wird, dass die immunisierten Angehörigen der Kaste ihren Speichel therapeutisch bei von Schlangen Gebissenen verwerteten.

Wissenschaftlich ergründet wurde indessen die Lehre von den spezifischen Antitoxinen erst Ende des Jahres 1900 durch v. Behring, der gemeinsam mit Kitasato für den Tetanus (l. c.) und mit Wernicke[2] für Diphtherie das Auftreten spezifisch antitoxischer Substanzen im Blutserum der künstlich gegen diese Toxine immunisierten Tiere nachwies. Ehrlich[3] zeigte alsdann an dem Beispiele von Ricin, Abrin und Robin, dass sich nicht nur gegen Bakterientoxine, sondern auch gegen andere Gifte spezifische Antitoxine erzeugen lassen, und es war diesem Forscher bei Gelegenheit dieser Arbeiten möglich, die grundlegenden Gesetze der quantitativen Steigerung der Giftimmunität, sowie den Uebergang der Antitoxine in die Milch[4] klarzulegen. Einige Jahre später gelang es unabhängig voneinander Phisalix & Bertrand[5] sowie Calmette[6] ein spezifisches Antitoxin gegenüber einem tierischen Gifte, dem

Schlangengifte, im Serum der gegen dieses Virus künstlich immunisierten Tiere nachzuweisen. Auch gegen einzelne der den Toxinen in biologischer Hinsicht so nahestehenden Fermente ist es gelungen Antifermente darzustellen, welche sich in allem den Antitoxinen analog verhalten (HILDEBRAND [7], FERMI & PERNOSSI [8], v. DUNGERN [9], MORGENROTH [10], BRIOT [11] u. a. m.).

Litteratur.

[1] BEHRING & KITASATO, Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 49. — [2] BEHRING & WERNICKE, Ztschr. f. Hyg., 1892. — [3] EHRLICH, Deutsche med. Woch., 1891. — [4] Ders., Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12. — [5] PHISALIX & BERTRAND, Compt. rend. de la soc. biol., 1894. — [6] CALMETTE, ibid. — [7] HILDEBRANDT, Virch. Arch., 1893, Bd. 131. — [8] FERMI & PERNOSSI, Ztschr. f. Hyg., Bd. 18. — [9] v. DUNGERN, Münch. med. Woch., 1898. — [10] MORGENROTH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26 u. 1900, Bd. 27. — [11] BRIOT, Thèse de Paris, 1900.

Gewinnung der Antitoxine.

Bereits in dem vorhergehenden kurzen geschichtlichen Abschnitte wurde darauf hingewiesen, dass zuerst BEHRING in Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern die spezifische, giftneutralisierende Fähigkeit des Blutes von Tieren, die mit Tetanus- oder Diphtheriegift vorbehandelt waren, nachwies. BEHRING war auch derjenige, welcher für diese in dem Serum immuner Tiere vorhandenen Stoffe den Ausdruck Antitoxine einführte. Wir verstehen also heute unter einem antitoxischen Serum ein solches, welches imstande ist, ein bestimmtes lösliches Gift unschädlich zu machen, indem es mit dieser Substanz eine spezifische Verbindung eingeht. Es gehören entsprechend dieser Definition auch die Antihämolysine, Antiambozeptoren, Antikomplemente, Antiagglutinine u. s. f. (s. Kap. Baktericide Sera), sowie, wenn wir den Begriff »Gifte« auf alle aktiven gelösten Substanzen ausdehnen, auch die präzipitierenden Sera (s. Kap. Seitenkettentheorie und Präzipitine) streng genommen zu den antitoxischen Seris. Für die Gewinnung von Antitoxinen sind wir bisher ausschließlich auf den lebenden menschlichen oder tierischen Organismus angewiesen. Es ist bis jetzt niemals gelungen, synthetisch oder außerhalb des lebenden Organismus Substanzen zu erzeugen, welche sich den echten Antitoxinen, wie wir sie im Serum der immunisierten oder auch mancher normalen Tiere vorfinden, vollkommen analog verhalten. Wenn auch Angaben von Autoren, wie z. B. EMMERICH & LOEW [1] vorliegen, dass es ihnen geglückt sei, durch gegenseitiges Einwirkenlassen von gewissen tierischen Eiweißsubstanzen und Bakterienprodukten antitoxisch wirkende Substanzen künstlich außerhalb des Organismus zu erzielen, so hat sich bis jetzt stets gezeigt, dass diese sogenannten Antitoxine von denjenigen im Serum vorkommenden sich in wichtigsten Punkten unterscheiden. Das erste Erfordernis, um Antitoxine zu erhalten, ist demnach ein lebendiger Organismus. — Die zweite Bedingung ist das Vorhandensein eines echten Toxins im bakteriologischen Sinne. Wir werden weiter unten sehen, dass die Reihe der uns bis jetzt bekannten Substanzen, welche diese Bedingungen erfüllt, d. h. dass man gegen sie immunisieren und ein Antitoxin erzeugen kann, eine relativ beschränkte ist, und dass gerade diese Eigenschaft uns eine strenge Scheidung in der großen Klasse der giftigen Substanzen erlaubt, nämlich in die, bakteriologisch gesprochen, echten Toxine und andere giftige Körper. Wir können

also umgekehrt sagen, dass das Hauptkriterium eines echten Toxins die Eigenschaft ist, dass man durch Immunisieren ein spezifisches Antitoxin gegen dasselbe erzeugen kann. Diese Eigenschaft ist viel konstanter und regelmäßiger als die übrigen Kriterien, die man als charakteristisch für den Begriff Toxin angegeben hat, wie z. B. die unbekannte chemische Struktur, die Labilität, die Wirksamkeit in äußerst geringen Dosen, die Thatsache, dass die meisten von ihnen erst nach einer gewissen Latenz-, einer Inkubationszeit wirken, oder endlich die Spezifizität ihrer Wirkung. Alles dies sind keine so durchgehenden und sicheren Eigenschaften eines echten Toxins wie eben die Möglichkeit der Antitoxinbildung. Von diesen besonderen Eigenschaften der Toxine in immunisatorischer Hinsicht werden wir noch später sprechen. Hier sei nur so viel bemerkt, dass die erste Bedingung, welche ein Toxin erfüllen muss, damit wir mit demselben ein Antitoxin erzielen können, die Löslichkeit ist. Wir sind also nur imstande, gegen richtige, lösliche Sekretionsprodukte gewisser pflanzlicher und tierischer .Zellen Antitoxine zu erzielen. Demgemäß können wir nur dann gegenüber einem Infektionserreger ein antitoxisches Serum gewinnen, wenn dieser in seinen Kulturen ein echtes lösliches Toxin bereitet. Früher hat man in dieser Hinsicht angenommen, dass die Eigenschaft einer Bakterienart, beim Immunisieren Antitoxin zu bilden, wie es z. B. bei Diphtherie und Tetanus der Fall ist, oder die einer anderen Art, bactericide Substanzen hervorzubringen, wie wir dies beispielsweise bei Typhus und Cholera sehen, eine konstante biologische Eigentümlichkeit des betreffenden Mikroorganismus sei. Indessen bereits Ransom[2] sowie Metschnikoff, Roux & Salimbeni[3], ferner Verfasser[4] konnten bei ihren Versuchen über Cholera und Pyocyaneus zeigen, dass das Auftreten von Antitoxin oder von baktericiden Substanzen nicht so sehr abhängig ist von dem Mikroorganismus als solchem, wie viel mehr von der Art der Bakterienstoffe, mit denen wir ein Tier vorbehandeln. Wir können im allgemeinen sagen, dass die Entstehung der bei der Baktericidie (s. Kap. Baktericide Sera und aktive Immunität) in Frage kommenden Substanzen an die Einverleibung der einen integrierenden Bestandteil des Bakterienleibes bildenden Körper gebunden ist, während wir das Auftreten von echten Antitoxinen nur beobachten, wenn Sekretionsprodukte von lebenden Zellen zur Immunisierung verwendet werden. Speziell für die Diphtherie konnte in neuerer Zeit von Verfasser[5], Lubowski[6], Lipstein[7a] und Schwoner[7] gezeigt werden, dass nach Vorbehandlung von Tieren mit Leibern der Diphtheriebazillen ein qualitativ anderes Serum erzielt wird als nach der Einverleibung des Sekretionsproduktes der Diphtheriebazillen, des Diphtherietoxins. Demnach dürfen wir nicht sagen, und es als endgiltig festlegen, dass wir bei Diphtherie oder Tetanus stets nur ein antitoxisches und umgekehrt bei Cholera und Typhus stets nur ein baktericides Serum erzielen werden, dass dies also eine biologische Eigentümlichkeit dieser Bakterien sei, sondern, soferne es möglich ist, in künstlichen Kulturen genügende Mengen eines spezifischen echten Cholera- oder Typhustoxins zu erhalten, würden wir ohne Zweifel dementsprechend auch sehr bald ein antitoxisches Typhus- und Choleraserum erhalten. Für die praktische Anwendung der Antitoxine genügt es nun aber nicht, einfach qualitativ das Vorhandensein von Antitoxin in einem Serum nachzuweisen, sondern zu diesem Zwecke kommt es darauf an, die Antitoxine in möglichst großen Mengen im Serum anzuhäufen, d. h., wie wir uns ausdrücken, das Tier,

das wir immunisieren, in seiner Immunität hoch zu treiben. Das Verdienst, zuerst eine genaue zahlenmäßige Untersuchung über antitoxische Immunität und Immunitätssteigerung vorgenommen zu haben, gebührt EHRLICH[8]. EHRLICH war es, der zuerst darauf hinwies, dass man die antitoxische Immunität und damit den Gehalt des Serums an Antitoxin durch immer steigende Einverleibung von Toxineinheiten steigern kann, und auf diesen von EHRLICH gewonnenen und von allen Autoren seither bestätigten Prinzipien beruht heute die allgemein übliche Gewinnung von Antitoxin in der Praxis. Es ist also die Achse der Antitoxingewinnung das Toxin. Um ein möglichst wirksames antitoxisches Serum zu erhalten, muss man ein möglichst starkes Toxin besitzen. Der allgemein dabei befolgte Grundsatz ist der, mit schwach wirkenden Dosen des Toxins bei den zu immunisierenden Tieren zu beginnen und alsdann durch allmähliche Steigerung zu höchsten Dosen des Vollgiftes anzusteigen. Die Schwierigkeiten, die sich diesem Vorgehen bieten, sind je nach der Tierart, die wir benutzen, und je nach dem Toxin, gegen das wir immunisieren wollen, sehr verschieden. Die Hauptschwierigkeit liegt in der Regel beim Beginn der Immunisierung, d. h. die ersten Dosen so abzuschwächen, dass sie einerseits den Organismus des Tieres resp. die die Antitoxine liefernden spezifischen Zellen nicht zu sehr angreifen, und andererseits trotzdem nicht reaktionslos durch den Organismus hindurchgehen. So gelingt es beispielsweise überhaupt nicht, Meerschweinchen mit unverändertem Tetanus- oder Diphtheriegift zu immunisieren und auf diese Weise bei Meerschweinchen die betreffenden Antitoxine zu erzeugen. Man ist vielmehr zu diesem Zwecke gezwungen, die ursprüngliche Giftigkeit des Toxins entweder nach dem Vorgange von C. FRÄNKEL[9] durch Erwärmung auf 60° oder durch Zusatz chemischer Mittel (s. unten) zu verändern, also modifizierte Gifte zu injizieren. Wie KNORR[10] und v. BEHRING & KITASHIMA[11] nachgewiesen haben, ist es nicht möglich, auch wenn man mit einem noch so geringen Bruchteil der Dosis letalis minima von unverändertem Tetanus- oder Diphtheriegift die Vorbehandlung beginnt, diese Laboratoriumstiere zu immunisieren. Im Gegenteil konnte beispielsweise KNORR zeigen, dass durch tägliche Injektionen von $^1/_{10}$ der geringst tödlichen Dosis Tetanustoxins die Meerschweinchen noch eher starben, als wenn sie die $^{10}/_{10}$, d. h. die einfach tödliche Dosis für normale Meerschweinchen erhalten hatten. Und das gleiche konnten BEHRING & KITASHIMA für Diphtherietoxin beim Meerschweinchen beweisen, indem es ihnen gelang, die Tiere durch häufige Injektionen von sehr kleinen Dosen dieses Giftes schon mit $^1/_{400}$ der Dosis letalis minima zu töten. Ja, es starben sogar die Meerschweinchen, wenn sie mit $^1/_{1000000}$ der geringst tödlichen Dosis des unveränderten Giftes die Immunisierung begannen. Das unveränderte Diphtherie- und Tetanusgift erzielt also beim Meerschweinchen nicht nur allein keine Abstumpfung, sondern im Gegenteil eine Erhöhung der Empfänglichkeit. Dies wird, wie gesagt, verhindert, und es gelingt dann auch, diese Tiere zu immunisieren, wenn man bei den ersten Injektionen Gift anwendet, das nach dem Vorgang von BEHRING & KITASATO[12] mit Jodtrichlorid oder nach dem Vorgange von ROUX & MARTIN[13] mit LUGOLscher Lösung versetzt oder nach dem Vorgange von C. FRÄNKEL (l. c.) durch Erwärmung abgeschwächt ist. In neuester Zeit empfiehlt BEHRING[14] speziell bei Tetanus zwecks Immunisierung von Meerschweinchen sich eines Gemisches von Tetanustoxin und Antitoxin zu bedienen, das anfänglich einen ganz geringen

Ueberschuss von Gift enthält, und dann allmählich die zugesetzte Antitoxinmenge immer mehr zu verringern.

Für die Antitoxingewinnung im Großen zwecks therapeutischer und immunisatorischer Anwendung an Menschen oder Tieren in der Praxis bedient man sich heute fast ausschließlich der Pferde*). Diese bieten in mehrfacher Hinsicht große Vorteile. Erstlich produzieren sie in der Regel reichlicher Antitoxin als andere Tiere und zweitens ist die Abscheidung des Pferdeserums von dem Blutkuchen eine sehr gute, so dass Pferde größere Mengen reinen, hämoglobulinfreien Serums zu liefern vermögen als andere Tiere. Dass etwa bestimmte Pferderassen besonders geeignet wären für die Antitoxingewinnung, lässt sich nicht mit Sicherheit behaupten. Man hat ebensowohl von sogenannten Kaltblütern wie Halbblütern und Vollblütern gut wirksame Antitoxine erhalten. Dagegen bestehen ganz entschieden die allergrößten individuellen Verschiedenheiten bei den einzelnen Pferden. Behandelt man eine Anzahl von Pferden in ganz gleicher Weise vor, so zeigt sich, dass ein Teil der Pferde ein sehr hochwertiges Serum giebt, andere ein weniger gutes, und eine Anzahl zeigt sich überhaupt unfähig, Antitoxine zu produzieren; sie werden wohl im Laufe der Injektion selbst immun gegen das Diphtheriegift, also aktiv immunisiert, indessen geben sie keinen genügenden Ueberschuss von Antitoxin in ihr Serum ab. Für die Zwecke der Antitoxingewinnung müssen die Pferde gesunde innere Organe haben und dürfen naturgemäß an keiner Infektion leiden, die auf den Menschen übertragbar wäre, also insbesondere an Rotzinfektion. Im Deutschen Reich ist deshalb gesetzlich festgelegt, dass alle Pferde, die zur Gewinnung von Heilserum, das an Menschen Verwendung finden soll, dienen, unter ständiger staatlicher veterinärpolizeilicher Aufsicht stehen. Leichte Gelenk- und Muskelaffektionen stören für die Gewinnung von antitoxischen Seris, besonders des Diphtherie- und Tetanusserums, nicht. Die Pferde sollen nicht zu jung und nicht zu alt sein, am besten ist ein Alter von ca. 5—6 Jahren. Ehe die Tiere in den Bestand eingestellt werden, ist es sehr zu empfehlen, sie eine Zeitlang in einem Quarantänestall isoliert zu halten, um nicht etwa durch neu hinzukommende Pferde die schon hoch immunisierten zu infizieren. Denn jede andersartige Infektion setzt den Antitoxingehalt bei den Tieren stark herab. Während des Immunisierungsprozesses müssen die Tiere sehr gut gepflegt und gefüttert und täglich im Freien bewegt werden. Bei derartiger Behandlung, unter Entziehung von nicht zu großen Mengen Blutes, wie wir es weiter unten angeben werden, ist man imstande, die Tiere, die einmal immunisiert sind, über eine beträchtliche Reihe von Jahren zu erhalten und stets wirksames Antitoxin von ihnen zu erzielen. Zwecks Gewinnung von Antitoxin sind wir ausschließlich auf Injektionen angewiesen und zwar entweder subkutan, intravenös oder intraperitoneal. Für Tetanus- und Diphtherieheilserum-Gewinnung wird man mit Vorteil stets subkutan injizieren. Dass alle Injektionen streng aseptisch vorgenommen werden müssen, versteht sich von selbst. Besondere Haltevorrichtungen sind für Pferde gewöhnlich nicht nötig, eventuell bedient man sich des in der tierärztlichen Praxis gebräuchlichen, an der Oberlippe angelegten Knebels, der sogenannten Bremse. Für die Injektion kleinerer Flüssigkeitsmengen bis zu 50 ccm genügen die gewöhnlichen

*) Für die Herstellung von Antitoxinen in Laboratorien oder wissenschaftlichen Instituten eignen sich am besten Ziegen und Esel.

Spritzen. Bei größeren Mengen bedient man sich mit Vorteil eines eigenen Druckapparates, bei dem man an einem Manometer den aufgewandten Druck ablesen kann. Ein sehr praktischer derartiger Apparat wird von der Firma F. und M. Lautenschläger-Berlin geführt. Werden die Injektionen intravenös gemacht, so wählt man stets die V. jugularis externa, die durch leichten Fingerdruck stark am Halse hervortritt. Gegen einzelne Gifte, wie z. B. Ricin und Abrin, lässt sich auch per os immunisieren und auf diese Art und Weise ein Antitoxin erzielen, wie dies EHRLICH (l. c.) nachwies. Indessen ist es nur eine geringe Anzahl von Toxinen, bei denen diese Immunisierungsmethode möglich ist; speziell bei Diphtherie und Tetanus versagt sie. Während es, wie bereits oben erwähnt, bei den kleinen, sehr empfänglichen Laboratoriumstieren, wie Meerschweinchen, nicht gelingt, von Anbeginn an mit unverändertem Toxin zu immunisieren, ist dies bei großen Tieren möglich. Indessen auch hier muss man alsdann sehr vorsichtig beginnen und in sehr umsichtiger Weise mit den Dosen steigen. Ein bestimmtes Schema lässt sich dafür nicht angeben. Die Steigerung richtet sich ganz nach der Reaktion, welche die letzte Injektion bei dem Tiere hervorgerufen hat. Ist dieselbe sehr leicht und wurde dieselbe gut vertragen, so kann man bei der nächsten Injektion steigen. Jedenfalls aber muss stets die letzte Reaktion vollkommen abgelaufen sein, ehe man zu einer neuen Injektion übergeht. War die vorhergehende Reaktion sehr stark, so steigt man nicht, sondern wiederholt dieselbe Dose nochmals. Als Beispiel eines solchen Immunisierungsprozesses gegen Diphtherie bei einer 665 kg schweren graviden Stute geben wir die von SALOMONSEN & MADSEN[15] angegebene Tabelle:

Tag	Toxindosis ccm	Bemerkung	Tag	Toxindosis ccm	Bemerkung
1.	1		154.	—	Geburt eines
6.	1		177.	—	Fohlens
12.	3		184.	100	Aderlass
15.	5		188.	200	45. I.-E.
23.	10		195.	400	
27.	20		205.	700	
36.	25		213.	800	
41.	50		223.	600	
45.	75		232.	600	
50.	100		242.	1000	
57.	150		252.		Aderlass
72.	250				120 I.-E.
81.	450				
92.	600				
104.	800				
119.	1000	Aderlass			
135.		150 I.-E.			

Die Stärke des Giftes muss naturgemäß, ehe dasselbe den Pferden injiziert wird, sofern es sich um Diphtheriegift handelt, an 250 g schweren Meerschweinchen, sofern es sich um Tetanusgift handelt, an 15 g schweren Mäusen, genau austitriert werden. Von dem von SALOMONSEN & MADSEN in dem vorstehenden Versuche benutzten Diphtheriegift töteten 0,1 ccm ein 500 g schweres Meerschweinchen innerhalb 48 Stunden, es war also ein mäßig starkes Diphtheriegift, da Diphtherietoxine leicht erhältlich

sind, welche ca. 5 mal stärker wirksam sind. In einem solchen Falle müsste demgemäß auch die Anfangsdose bei dem Pferde nur $^1/_5$ der von Salomonsen & Madsen gewählten betragen.

Infolge der verschiedenen individuellen Empfänglichkeit mancher Pferde gegenüber sehr kleinen Dosen unveränderten, starken Diphtherie- oder Tetanusgiftes empfiehlt es sich, besonders für Anfänger und Ungeübtere, auch bei Pferden die Immunisierung zuerst mit modifizierten, d. h. durch Wärme oder Chemikalien abgeschwächten Giften zu beginnen. Man erreicht so in gefahrloserer Weise eine Grundimmunität und treibt dann erst die Tiere durch allmählich gesteigerte Dosen von unverändertem Gift in der Immunität hoch. Diese Methode wird auch in der großen Serumbereitungsanstalt des Institut Pasteur in Paris und seitens v. Behrings für die Gewinnung des Tetanusantitoxins im Großen befolgt. Im Institut Pasteur zu Paris beginnt man zwecks Gewinnung von Diphtherieantitoxin mit der Injektion von $^1/_2$ ccm Toxinlösung, die mit $^1/_2$ ccm Lugolscher Jodjodkalilösung versetzt ist. Diese Mischung wird, wie alle übrigen Injektionen, subkutan an der Schulter injiziert. Sobald die Reaktion abgelaufen ist, wird diese Dosis wiederholt und das so lange, bis das Tier auf diese Menge nicht mehr reagiert. Erst dann wird zu 1 ccm unveränderter Toxinlösung übergegangen. Unter genauer Beobachtung der Reaktion steigt man dann auf 3, 5, 7, 10, 20, 30, 50, 75, 100 bis ca. 300 ccm starken Diphtherietoxins. Alsdann wird ein Aderlass gemacht und das Serum auf seine Stärke geprüft. Um ein ca. 200—250 Antitoxineinheiten im Kubikcentimeter enthaltendes Serum zu erlangen, braucht es bei vorsichtiger Behandlung 3—4 Monate. Die Gewinnung des Tetanustoxins erfolgt ungefähr in analoger Weise. Auch die Abschwächung der ersten Dosen dieses Toxins erfolgt nach Roux & Martin mittelst Lugolscher Lösung. Man beginnt ungefähr mit 0,1 ccm Toxin, dem 0,1—0,2 ccm Lugolscher Lösung zugesetzt sind. Erst wenn nach 4—5 Injektionen dieses modifizierte Gift ganz reaktionslos vertragen wird, wird zu 0,1 ccm reinen Toxins übergegangen. Im allgemeinen sind die Reaktionen nach Injektion von Tetanustoxin heftiger und dauern länger als bei Diphtherie, so dass auch der ganze Immunisierungsprozess, ehe man brauchbares Serum erhält, bei Tetanus sich ungefähr doppelt so lange hinzieht. v. Behring (cit. nach Deutsch »Impfstoffe, Sera«, Leipzig, G. Thieme, 1903) verfährt bei der Immunisierung von Pferden gegen Tetanus in folgender Weise: Er benutzt dazu ein Standardtoxin (Tetanus-Bouillonkultur), das durch Zusatz von $^1/_2$% Karbolsäure konserviert wird. Das Standardtoxin soll so stark sein, dass es Mäuse in der Menge von 2—4 Decimilligramm in längstens 3 Tagen, Kaninchen in der Menge von 0,75 ccm in der gleichen Zeit tötet. Dieses Standardgift teilt Behring in 4 Portionen. Die erste Portion enthält 20 ccm Toxin ohne jede Zumischung, die zweite Portion enthält 40 ccm, die bis zu einem Gehalt von 0,125% mit Jodtrichlorid versetzt werden, die dritte Portion 60 ccm bis zu einem Gehalt von 0,175% Jodtrichlorid, die vierte Portion 80 ccm bis zu einem Gehalt von 0,25% Jodtrichlorid versetzt. Die erste Injektion bei den Pferden besteht in 10 ccm der Mischung IV subkutan. Nach völligem Ablauf der Reaktion erhalten die Tiere 20 ccm, dann abermals 20 ccm und alsdann 30 ccm subkutan. Es erfolgt dann die Injektion von zweimal je 30 ccm der Mischung III, alsdann zweimalige Injektion von je 20 ccm Mischung II, worauf zum unveränderten Toxin Nr. I übergegangen wird. Von diesem

ist die Anfangsdosis 0,2—0,5 ccm, worauf entsprechend den Reaktionen allmählich aufgestiegen wird.

Für die Antitoxingewinnung gegen Schlangengift, das von CALMETTE im Institut Pasteur zu Lille zwecks Verwendung in der Praxis an Pferden gewonnen wird, bedient sich dieser Forscher bei den ersten Injektionen ebenfalls des modifizierten Giftes. Er erreicht die gewünschte Abschwächung durch Zusatz einer Chlorkalklösung 1 : 60. In Zwischenräumen von 4—5 Tagen werden dann die Injektionen mit immer stärkeren Dosen wiederholt. Der Immunisierungsprozess ist abgeschlossen, sobald das Pferd eine solche Dosis von Schlangengift verträgt, die ausreichen würde, um 500 kg Kaninchen zu töten. Dazu ist durchschnittlich etwas über $^1/_2$ Jahr der Vorbehandlung nötig.

In neuerer Zeit hat man statt dieser soeben besprochenen Abschwächung der Gifte durch Wärme oder Chemikalien für die ersten Injektionen bei den Pferden die schon oben erwähnten Toxin-Antitoxingemische sehr empfohlen. Man verfährt dann in der Art, dass man den Tieren zuerst eine Mischung des betreffenden Toxins mit Antitoxin injiziert, die nur einen sehr geringen Ueberschuss von Toxin hat, oder aber, dass man ihnen zuerst Antitoxin giebt und kurz darauf getrennt eine entsprechende Menge von Toxin. Die Steigerung erfolgt, indem die Menge des Antitoxins stetig verringert wird, bis man allmählich bei reinem Toxin angelangt ist. Der erste, der auf diese Methode hinwies, war BABES[16]. Weiter empfehlen die Methode sehr PAWLOWSKY & MAKSOUTOW[17], NIKANOROFF[18] und KRETZ[19]. Dass auch v. BEHRING diese Methode als sehr gut befunden hat, ist bereits oben erwähnt (l. c.). ROUX dagegen (cit. nach METSCHNIKOFF[20]) ist von den Resultaten derselben nicht sehr befriedigt gewesen.

Die Reaktion, die bei den Pferden nach der Injektion auftritt, ist bei allen Toxinen stets eine lokale und allgemeine. — Die lokale Reaktion äußert sich bei subkutanen Injektionen in mehr oder weniger ausgebreiteten schmerzhaften Infiltraten. Bei der Anwendung größerer Volumina kann es bisweilen zu sterilen Abszessen kommen. Abszesse, die bakterienhaltig sind, sind stets die Folge von nicht aseptischer Injektion. Die allgemeine Reaktion äußert sich erstlich in einer Erhöhung der Temperatur. Die normale Temperatur des Pferdes, im Rectum gemessen, liegt zwischen 37—38°, die Reaktionstemperatur kann durchschnittlich bis 40° gehen. Eine Erhöhung der Temperatur auf 41° ist gewöhnlich das Zeichen, dass die Dosis etwas zu hoch gewählt war. Die allgemeine Reaktion äußert sich fernerhin in einer Verminderung der Fresslust und in der Abnahme des Gewichtes. Sowohl lokale wie allgemeine Reaktion müssen vollkommen abgelaufen, also das Ursprungsgewicht ziemlich wiederhergestellt sein, ehe man zu einer neuen Dosis übergeht.

Was den Zeitpunkt, d. h. den geeignetsten Tag der Entnahme des Serums nach der letzten Injektion angeht, so war für die Kenntnis dieses Punktes eine Arbeit von BRIEGER & EHRLICH[21] grundlegend. In dieser Arbeit wies EHRLICH in Gemeinschaft mit BRIEGER durch tägliche Bestimmung des Antitoxingehaltes in der Milch einer gegen Tetanus immunisierten Ziege nach, dass der Immunisierungsvorgang resp. die Antitoxinproduktion bei dem immunisierten Tier wellenförmig verläuft. Die genannten Autoren konnten zeigen, dass, wenn sie ihrer Ziege, deren Milch einen antitoxischen Wirkungswert von 4000 hatte, eine Injektion von Gift machten, der antitoxische Wert

am nächsten Tage sofort stark abnahm. Vom 5. Tage ab nach der Injektion stieg nun der Antitoxingehalt kompensatorisch stark an und erreichte am 17. Tage ein Maximum von 9000, d. h. mehr als das Doppelte wie vor der Injektion. Alsdann fiel der Wert gleichmäßig herab, um am 29. Tage nach der Injektion einen Endwert von 4000 zu erreichen, der dann durch Wochen hindurch unverändert blieb.

Es ist also das Verhalten so, dass infolge der Injektion in den nächsten Tagen zuerst der Antitoxingehalt im Blute abfällt, indem ein Teil des im Blute enthaltenen Antitoxins von dem injizierten Toxin gebunden wird, dass alsdann daran anschließend infolge der Reaktion eine kompensatorische Hyperproduktion von Antitoxin erfolgt, die für Tetanus ca. am 17.—18. Tage ihren höchsten Grad erreicht. Demgemäß ist es für die Gewinnung möglichst hohen Tetanus-Antitoxins am besten, ca. 3 Wochen nach der letzten Injektion den Aderlass zu machen. Für Diphtherie konnten Salomonsen & Madsen[15] genau die gleichen biologischen Verhältnisse nachweisen. Auch hier ist dieser wellenförmige Verlauf des Toxingehaltes vorhanden. Nur wird bei Diphtherie nach den Resultaten dieser Untersucher der höchste Gipfel der Kurve am zehnten Tage nach der letzten Injektion erreicht. Aus diesem Grunde wird bei Diphtherie-Immunisierung am zehnten Tage nach der Injektion am besten der Aderlass gemacht. Da weiter, wie wir ersahen, das Stadium dieser Hyperproduktion von Antitoxin nicht lange anhält, sondern sehr rasch wieder abfällt, um sich dann auf einen gewissen mittleren Wert für längere Zeit einzustellen, so ist es nötig, die Tiere von Zeit zu Zeit immer wieder zu injizieren, um den Antitoxingehalt im Serum möglichst hoch zu halten. — Im allgemeinen genügt es, Pferden, die einmal hoch in der Immunität waren, alle Monate wiederum mehrere Injektionen zu verabreichen, um sie so dauernd auf der gewollten Höhe zu erhalten.

Was die Entnahme des Blutes angeht, so sticht man an der gehörig desinfizierten V. jugularis einen Troikart ein. Nach Herausziehen des Stiletts verbindet man den Troikart mit einem sterilen Schlauch und fängt nun das Blut in einem sterilen, mehrere Liter fassenden Glase auf. Die Gläser mit dem Blute werden an einem kühlen Orte bis zur Abscheidung des Serums aufbewahrt. Zur besseren Auspressung des Blutkuchens sind verschiedene Apparate und Vorrichtungen angegeben worden. — Die Hauptsache ist, dass das Gefäß, in welchem das Blut aufgefangen wird, vorher mit Sand, Wasser und Alkohol peinlichst gesäubert wurde. Man kann bei jedem Aderlasse einem Pferde gut ungefähr 6 l Blutes entziehen und vermag dies 4—5 Tage hintereinander zu wiederholen. Alsdann lässt man das Tier mehrere Wochen in Ruhe und treibt hierauf die Immunität in der angegebenen Weise wieder in die Höhe. Durchschnittlich liefert auf diese schonende Weise ein Pferd ungefähr 120 l Serum im Jahr. Roux lässt die Pferde am Morgen des Aderlasses nüchtern, da er glaubt, dass nach jeder Fütterung im Blute Darmbakterien auftreten und diese mit den Nebenwirkungen, die man beim Serum beobachtet hat, in irgend einem Zusammenhang stehen können. Zur Konservierung eignet sich am besten $^1/_2$proz. Karbol oder 0,3proz. Trikresol. Im Institut Pasteur zu Paris wird das Serum überhaupt nicht mit Konservierungsmitteln versetzt, sondern nur auf 60° erwärmt. Filtration des Serums durch Bakterienfilter ist nicht zu empfehlen, da alle engporigen Filter eine gewisse Menge von Antitoxin zurückhalten (Cobbett[22]).

Außer im Serum finden sich nun die Antitoxine noch in allen

anderen Körpersäften. VAILLARD & ROUX[23] konnten nachweisen, dass die zellfreie Oedemflüssigkeit bei tetanusimmunen Kaninchen ebenso stark antitoxisch wirkt wie das Blutserum. Auch der Humor aqueus enthält Antitoxin, indessen in etwas geringerem Grade als das Serum. Der Speichel zeigt eine sehr schwache antitoxische Kraft, eine etwas stärkere der Urin (BEHRING[21]). Der Eiter enthält stets beträchtlich weniger Antitoxin als das Serum. Nach ROUX-VAILLARD (l. c.) ist der Eiter des tetanusimmunen Kaninchen 6—8mal, nach SALOMONSEN & MADSEN (l. c.) zeigte sich der Eiter bei einem gegen Diphtherie immunisierten Pferde ungefähr 2mal weniger antitoxisch als das Blutserum. Von allen Körpersäften indessen, abgesehen vom Serum, ist in Bezug auf Antitoxingehalt für die Praxis am wichtigsten die Milch. Diese Körperflüssigkeit ist, wie dies zuerst EHRLICH[25] zeigen konnte, reich an Antitoxin und, wenn man die Mengen von Milch berücksichtigt, die während der Laktation täglich ausgeschieden werden, so muss man die Milch als eine sehr ergiebige Quelle für die Antitoxingewinnung betrachten. Nach den Versuchen von EHRLICH & WASSERMANN[26], die über das Verhältnis des Antitoxingehaltes der Milch und des Blutserums bei diphtherie- und tetanusimmunen Ziegen quantitative Bestimmungen gemacht haben, enthält die Milch den 15.—30. Teil von Antitoxin, den das Blutserum desselben Tieres enthält. Dieser Faktor schwankt individuell und je nach dem Toxin, gegen welches das Tier immunisiert wird. Bei Hühnern, die gegen Tetanusgift immunisiert worden waren, konnte F. KLEMPERER[27] nachweisen, dass das Eigelb spezifisch antitoxische Eigenschaften besitzt. Das Eiweiß besitzt diese Eigenschaft nach VAILLARD[27] nicht.

Um bei einem Tiere Antitoxin zu erzielen, muss dasselbe nicht unbedingt zu einer Tierspecies gehören, die sehr empfänglich für das betreffende Gift ist. So gelingt es beispielsweise, wie VAILLARD (l. c.) zeigen konnte, bei Hühnern, die von Natur aus sehr wenig empfänglich für Tetanus sind, trotzdem ein hochwertiges Tetanusantitoxin zu erhalten. Es lässt sich also nicht als Gesetz aufstellen, dass, je empfänglicher eine Tierart für ein Toxin ist, desto geeigneter sie auch für die Gewinnung hochwertigen Antitoxins sei. So zeigt sich beispielsweise auch das Kaninchen, das weniger empfänglich für Tetanus als das Meerschweinchen ist, trotzdem geeigneter für die Antitoxingewinnung als das letztere Tier.

Entstehung der Antitoxine im Organismus.

Eine der auffallendsten Erscheinungen der Antitoxine ist die bereits von v. BEHRING festgestellte Thatsache, dass das durch ein bestimmtes Toxin erzeugte Antitoxin nur gerade gegen dieses eine Gift und gegen kein anderes wirksam ist (vgl. unten). Diese spezifische Wirkung des Antitoxins ist so in die Augen springend, dass man zuerst annahm, in dem Antitoxin sei stets noch ein Teil des Toxins enthalten, dass das letztere also die eigentliche Matrix des Antitoxins bilde. BUCHNER[29] war der erste, der diese Ansicht vertrat, wonach die Antitoxine ungiftige Modifikationsprodukte der den Tieren injizierten Toxine darstellen. In diesem Falle würde es sich dann bei der Wirkung von Antitoxinen auf Toxine nicht um eine ähnliche Wirkung handeln wie zwischen Säure und Base, sondern um eine Anziehung von Gleichartigem zu Gleichartigem, wie dies etwa in der Polymerisations-, in der Krystallisationsanziehung oder

im Bau der Stärkekörner verwirklicht ist (EHRLICH[30]). Mit Recht betont indessen demgegenüber EHRLICH (l. c.), dass schon vom rein chemischen Standpunkte aus diese Annahme nicht zutreffen kann, weil die als Analoga angeführten Prozesse in konzentrierten Lösungen vor sich gehen, während die Neutralisation von Toxin und Antitoxin in außerordentlich verdünnten Lösungen erfolgt. Indessen, abgesehen von diesen, chemischen Analogieschlüssen entnommenen, Einwendungen, sind es besonders experimentelle Resultate in vivo, welche die Annahme der Entstehung der Antitoxine aus einer Umbildung der Toxine unhaltbar machen. Dagegen spricht in erster Linie die große Disproportionalität zwischen der Menge des eingeführten Toxins und den daraufhin produzierten Antitoxinmengen. So hat KNORR[31] zeigen können, dass bei Pferden eine Toxineinheit ca. 100000 Antitoxineinheiten erzeugt, und auch bei anderen Infektionen ist das gleiche bewiesen worden (KOLLE[31a]). Es kann also eine einfache Umwandlung des Toxins in Antitoxin nicht vorliegen, denn nach der BUCHNERschen Anschauung müsste ja ein Teil Toxin ein Aequivalent Antitoxin erzeugen. Weiterhin spricht gegen die direkte Entstehung des Antitoxins aus dem Toxin der große Unterschied, der zwischen der sogenannten aktiven (EHRLICH[32]) oder isopathischen (v. BEHRING[14]) Immunität gegenüber der nach EHRLICH (l. c.) passiven, nach v. BEHRING antitoxischen Immunität besteht. Immunisieren wir nämlich einen Organismus aktiv durch Toxin oder Kultur, so hält der auf diese Art und Weise gewonnene Zustand der Immunität bisweilen Jahre hindurch an, während die passive Immunität, die durch Immunserum übertragen ist, weit kürzer besteht. Dieser Unterschied wäre indessen unverständlich, wenn das Antitoxin ein modifiziertes Toxin wäre. Denn dann dürfte es in Bezug auf das Verbleiben des Antitoxins im Organismus keinen Unterschied ausmachen, von welchem Organismus, ob von dem eigenen oder einem fremden, das Antitoxin stammt. Endlich spricht die Thatsache, dass auch im Blute der meisten, ja, wir können behaupten, aller erwachsenen Menschen (s. unten), ohne dass sie nachweisbar Diphtherie überstanden haben (Verfasser[33]), Diphtherieantitoxin vorkommt, gegen diese Ansicht. Allerdings könnte man dagegen noch den Einwand erheben, dass alle Menschen, auch ohne dass es zu einer sichtbaren Diphtherieerkrankung kommt, mit Diphtheriebazillen in Berührung kommen. Dieser Einwand wird aber schon sehr unwahrscheinlich, wenn wir nachweisen können, dass auch das Serum normaler Pferde sehr häufig Diphtherieantitoxin enthält (COBBETT[34]), da es sehr wenig plausibel ist, dass nun auch Pferde mit Diphtheriebazillen in Berührung gekommen sind. Ganz ausgeschlossen erscheint ein solcher Einwurf aber bei der Beobachtung v. DUNGERNS[35], wonach das normale Kaninchenserum ein Antitoxin gegenüber dem auf Seeigelspermatozoën wirkenden Giftstoff der Seesterneier enthält. Wir werden noch weiter unten sehen, dass im normalen Serum die mannigfaltigsten Antitoxine, Antifermente u. s. w. vorkommen. Vielmehr drängt alles darauf hin, dass die Antitoxine ein Produkt einer spezifischen Reaktion gewisser Zellen sind, die infolge der Einverleibung des Giftes hervorgerufen wird. Es ist dies eine Ansicht, die bereits von vornherein von v. BEHRING[36] und von EHRLICH[37] in ihren Arbeiten festgehalten worden war. Ihr schlossen sich der Verf.[38] und in neuerer Zeit auch BORDET[39] an. METSCHNIKOFF[20] hält dagegen die ursprüngliche BUCHNERsche Ansicht für nicht völlig widerlegt, ohne indessen sich als deren Anhänger zu erklären. Für die Ansicht, dass es sich

bei der Bildung von Antitoxinen um eine infolge einer Reaktion auftretende Sekretion oder Abstoßung von Produkten seitens gewisser Zellen handelt, sprechen weiter auch die Experimente von ROUX & VAILLARD[23]. Diese Autoren konnten nachweisen, dass man einem gegen Tetanus immunisierten Tiere durch öftere Aderlässe fast die gesamte Menge seines Blutes entziehen kann, und dass trotzdem das sich neu regenerierende Blut immer wieder dieselbe oder doch nahezu die gleiche antitoxische Höhe wie vorher besitzt, ohne dass eine neue Toxininjektion vorgenommen wurde. SALOMONSEN & MADSEN[40] zeigten das gleiche bei diphtherieimmunisierten Pferden. — Ja, diese Autoren konnten weiterhin darthun[41], dass der Blutantitoxingehalt eines gegen Diphtherie aktiv immunisierten Pferdes nach Pilokarpininjektion steigt, d. h. also nach der Verabreichung eines Stoffes, welcher die Sekretion der Körperzellen im allgemeinen steigert.

Für die Erklärung des Mechanismus, wie wir uns das Eintreten und Ablaufen dieser biologischen Reaktion, welche zum Auftreten der Antitoxine oder, ganz allgemein gesprochen, Antikörper führt, vorzustellen haben, ist in den letzten Jahren besonders eine Theorie von EHRLICH (s. Litteratur über die Seitenkettentheorie in: Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, herausgegeb. von P. EHRLICH Berlin, 1904, Verlag von Aug. Hirschwald), die sogenannte Seitenkettentheorie oder Rezeptorentheorie wichtig geworden. Die Seitenkettentheorie wird in einem besonderen Kapitel dieses Handbuches von EHRLICH & MORGENROTH behandelt und dortselbst werden auch die Experimente, welche sie stützen, besprochen werden. Wir werden uns also hier nur so weit mit der Rezeptorentheorie beschäftigen, als es für das Verständnis des nachfolgenden nötig ist. EHRLICH ging davon aus, dass es unter den vielen giftigen Substanzen nur eine gewisse Anzahl giebt, die echten Toxine, im Gegensatz zu den gewöhnlichen anderen organischen Giften, die imstande sind, spezifische Antitoxine zu bilden. Zwar wurde in neuerer Zeit von POHL[42] behauptet, dass es ihm gelungen sei, auch gegen andere Substanzen als die echten Toxine, so gegen Solanin ein spezifisches Antisolanin durch Immunisierung zu gewinnen, und ebenso wollte HIRSCHLAFF[43] zur Herstellung eines Antimorphiumserums gelangt sein. Indessen haben die Untersuchungen BASHFORDS[44] und BESREDKAS (vgl. METSCHNIKOFF[20]) und diejenigen MORGENROTHS[45] ergeben, dass man weder einen Antikörper gegen Solanin noch gegen Saponin noch gegen Morphium erzielen kann. Vielmehr war der positive Erfolg der genannten Autoren ein irriger, indem sie Giftdosen verwendeten, die, zumal bei Resistenzerhöhung durch normales Serum, nicht sicher tödlich waren. Es bleibt also als grundlegender Unterschied zwischen echten Toxinen und den anderen Giften die schon genannte Fähigkeit der Antitoxinbildung bestehen. EHRLICH[46] und OVERTON[47] weisen nun darauf hin, dass die gewöhnlichen körperfremden Gifte, wie die Narkotika, Alkaloïde u. s. w. mit den Körperelementen keine feste chemische Verbindung eingehen, sondern dass ihre Verteilung im Organismus nach den Gesetzen der starren Lösung oder einer lockeren Salzbildung erfolge. Alle diese gewöhnlichen Gifte werden als solche unverändert in den Zellen aufgespeichert. Bei ihrer Verteilung in den Zellen der Organe spielen chemisch synthetische Prozesse keine hervorragende Rolle. Andererseits ist es aber eine feststehende Thatsache, dass Stoffe unter synthetischen Prozessen in die Zellen eintreten können. Wir unterscheiden diese beiden Erscheinungsreihen durch den Ausdruck der Assimilierbarkeit, indem wir unter

assimilierbar nur diejenigen Substanzen verstehen, welche synthetisch in den Zellen verankert und welche durch diese Verankerung geradezu Bestandteile des Protoplasmas werden. Es ist also, um einen Vergleich zu brauchen, das Verhalten dieser beiden Gruppen von giftigen Stoffen so wie zwischen Saccharin und Zucker. Beide Substanzen schmecken süß, aber die eine vermag nicht einem Bestandteil der Zellen assimiliert zu werden, währenddem die andere, der Zucker, dies wohl vermag. Ein Alkaloïd, z. B. das Strychnin, entspricht dem Saccharin, ein echtes Toxin, z. B. das Tetanustoxin, dem Zucker. Ehrlich fasst demnach den Begriff der Assimilationsfähigkeit enger und reserviert denselben ausschließlich für die spezifischen Nährstoffe des lebenden Protoplasmas. Er nimmt demgemäß an, dass der Assimilationsvorgang der Zellen ein synthetischer Vorgang ist, der die Anwesenheit zweier die Synthese vermittelnder Gruppen zur Voraussetzung hat, die zu einander eine chemische Affinität besitzen. Die Gruppe an dem zu assimilierenden Material, welche die zur Assimilierung unerlässliche Bindung an die Zelle besorgt, bezeichnet Ehrlich als haptophore Gruppe. Dem entspricht an der lebenden Zelle eine Gegengruppe, an welcher die haptophore Gruppe angreift, und diese Gegengruppe nennt Ehrlich die Seitenkette oder den Rezeptor. Es hat also das lebende Protoplasma Seitenketten oder Rezeptoren, welche zu den bestimmten Gruppen, den haptophoren Gruppen, der spezifischen Nährstoffe eine maximale chemische Verwandtschaft haben und diese deshalb an die Zellen verankern. Ehrlich sagt nun, das wesentliche Charakteristikum der echten Toxine und damit ihrer Fähigkeit, Antitoxine zu bilden, ist die Eigenschaft, dass sie nach Art eines Nährmaterials durch eine spezifische haptophore Gruppe an Rezeptoren gewisser Zellen richtig gebunden, also quasi der Zelle assimiliert werden können. Werden Substanzen, wie die Alkaloïde, nur locker gebunden oder gehen sie bloß eine starre Lösung ein, so erfolgt keine Antikörperbildung. Diese erfolgt nur, wenn eine richtige chemische Verbindung, also der synthetische Eintritt in ein Molekül des lebenden Organismus erfolgt.

Ehrlich[48] unterscheidet demzufolge an jeder aktiven Substanz, gegen die wir immunisieren können, zwei Gruppen, vor allem die haptophore Gruppe und zweitens die Funktionsgruppe. Diese Funktionsgruppe ist verschieden je nach der biologischen Wirkung, welche die betreffende Substanz ausübt. So ist sie bei den Toxinen als die sog. toxophore Gruppe die Trägerin der Giftigkeit, bei den Fermenten als zymophore Gruppe die Trägerin der Fermentwirkung, bei den Agglutininen als agglutinophore Gruppe die Trägerin der agglutinierenden Funktion. Als durchgängiges Gesetz lässt sich dabei aufstellen, dass die Funktionsgruppe stets labiler ist als die haptophore Gruppe, also durch alle Schädlichkeiten, Wärme, chemische Mittel sowie spontan beim längeren Stehen der betreffenden Substanzen leichter zerstört wird, während die haptophore Gruppe infolge ihrer größeren Stabilität noch erhalten bleibt. Dadurch entstehen Reste — gleichsam Torsos — der ursprünglichen Substanzen, welche nur mehr die haptophore Gruppe, aber nicht mehr ihre Funktionsgruppe besitzen. Solche Substanzen nennt Ehrlich (l. c.) bei den Toxinen Toxoïde, bei den Agglutininen nennen wir sie Agglutinoïde, bei den Fermenten Fermentoïde u. s. w. Für die Aufstellung des Satzes, dass die Bindung an den Rezeptor, also die Funktion der haptophoren Gruppe bei der Immunisierung das Ausschlaggebende ist, war für Ehrlich die Thatsache maßgebend, dass diese

Torsos von Toxinen, die Toxoïde, die man daran erkennt, dass sie nicht mehr für das Tier giftig sind, aber einer Antitoxinlösung gegenüber trotzdem noch ihr ursprüngliches Antitoxinbindungsvermögen erhalten haben (vgl. das nachfolgende Kapitel), noch Antitoxin produzieren können. Es sind also nach EHRLICH die beiden nebeneinander laufenden Prozesse der Antitoxinbildung und der Giftwirkung insofern voneinander unabhängig als sie von zwei differenten Gruppen, der haptophoren und der toxophoren Gruppe ausgelöst werden. Deshalb stellt EHRLICH als erste Bedingung für die Entstehung von Antikörpern, wie schon erwähnt, auf, dass eine Substanz an gewisse Zellen in dem obigen Sinne mittelst einer haptophoren Gruppe richtig chemisch gebunden werden kann. Die weiteren Deduktionen EHRLICHS ergeben sich aus dem bisher Gesagten von selbst. EHRLICH sagt, dass durch die Besetzung der Rezeptoren seitens der haptophoren Gruppe für den Organismus eine Ausfallserscheinung, eine Defektbildung, gegeben sei und dass, wie der Organismus nach dem WEIGERTschen[18a] Gesetze jede andere Ausfallserscheinung nicht nur ad integrum restituiert, sondern überkompensiert, er auch in diesem Falle mehr Rezeptoren, als früher vorhanden waren, bilde. — Dadurch tritt ein Ueberschuss an Rezeptoren ein, und dieser Ueberschuss wird seitens der Zellen in das Blut abgestoßen. Diese abgestoßenen Rezeptoren bilden dann das Antitoxin oder, allgemein gesprochen, die Antikörper. Die gleichen toxinophilen Gruppen (Rezeptoren), welche, solange sie innerhalb lebenswichtiger Organe sitzen, »Giftzuleiter« sind, sind »Giftableiter« für diese Organe, wenn sie außerhalb der Organe im Blute kreisen. Denn dann fangen sie das Gift schon dort ab und verhindern es so, in das lebende Organ zu gehen und es krank zu machen. v. BEHRING hat dies in dem Satze zusammengefasst: »Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet.« Dadurch erklären sich die beiden Haupteigenschaften der Antikörper, ihre Schutzwirkung und ihre Spezifizität, von selbst. GRUBER[49], der zwar ein Hauptgegner der EHRLICHschen Rezeptorentheorie ist, steht ebenfalls auf dem Standpunkt, dass die Antitoxinproduktion eine Sekretion sei. Indessen hat schon PALTAUF[50] mit Recht GRUBER gegenüber erklärt, dass ein Uebertritt von Protoplasmateilen ins Blut, wie es EHRLICH annimmt, und eine »Sekretion«, wie GRUBER es ausdrückt, eine Umschreibung der gleichen Thatsache ist. Auch die Ansicht von LANDSTEINER[51], wonach es sich bei der Antitoxinbildung um den Eintritt eines fremden Stoffes in ein im Gleichgewicht befindliches System von kolloïdalen Stoffen handle und dass zur Herstellung dieses früheren Gleichgewichtes eine Abspaltung aus diesem System stattfinde, deckt sich in den wesentlichsten Punkten mit der EHRLICHschen Anschauung. Dagegen unterscheidet sich der Standpunkt von METSCHNIKOFF (l. c.) durchaus von den bisher hier vorgetragenen Meinungen. Dieser Forscher schreibt die Fähigkeit der Antitoxinproduktion allein oder doch vor allen anderen Zellen den Makrophagen, den großen, einkernigen Leukocyten zu. Diese sollen die Sekretion der Antitoxine besorgen. So sicher es ist, dass bei der Produktion der Ambozeptoren (s. Kap. Baktericide Sera) nach den Untersuchungen von PFEIFFER & MARX[52] und Verfasser[53] den an Leukocyten reichsten Organen, vor allen Dingen Knochenmark und Milz die hervorragendste Rolle zufällt, so ist dieses allerdings für die Antitoxine nicht bewiesen. Zwar hat RÖMER[54] Knochenmark und

Milz als eine Bildungsstätte des Antiabrins nachweisen können. Doch hat, wie wir weiter unten sehen werden, derselbe Forscher auch gezeigt, dass andere Organe und damit auch andere Zellen unter bestimmten Verhältnissen imstande sind, Antiabrin zu bilden. Es würde hier zu weit führen, auf alle die zahlreichen Experimente, die Metschnikoff und seine Schule zur Stütze ihrer Ansicht ausgeführt haben, einzugehen, zumal diesem wichtigen Gegenstande seitens Metschnikoffs ein eigenes Kapitel in dem Handbuch gewidmet ist (vgl. Kap. Immunität vom Standpunkt der Phagocytentheorie). Nach den experimentellen Ergebnissen können wir bisher, wie mir scheint, es nicht als bewiesen betrachten, dass die Makrophagen die alleinige Quelle aller Antitoxine sind, sondern es ist jede Zelle, welche Gift zu binden vermag, auch imstande, Antitoxin zu produzieren. Dass unter diesen Umständen den Leukocyten, die die verbreitesten Zellen im Organismus sind, eine hervorragende Rolle bei der Antitoxinproduktion zukommt, ist sicher. Man muss demnach in Uebereinstimmung mit Ehrlich wohl annehmen, dass das Wesentliche für die Antitoxinproduktion der Gehalt des lebenden Organismus an Zellen ist, die das Toxin nach der obigen Definition richtig binden können.

Bei dieser Annahme müssen wir hier vor allem die Experimente näher betrachten, welche beweisen, dass gewisse Zellen mit Toxinen überhaupt eine echte Bindung einzugehen vermögen und dass weiterhin diese Eigenschaft in einer direkten Beziehung zu der Fähigkeit des Organismus, Antitoxin zu produzieren steht. Die Thatsache, dass ein Toxin seitens gewisser Zellen gebunden wird, kann in vivo und in vitro geliefert werden. In vivo ist die Versuchsanordnung die, dass wir ein Toxin einem lebenden Tier injizieren und nun nach einiger Zeit nachsehen, ob das ins Blut injizierte Toxin dortselbst noch vorhanden oder verschwunden ist. Ist das letztere der Fall, so beweist dies allerdings noch nicht, dass das Toxin nun nach unserer obigen Definition aus dem Blut heraus an Organe echt gebunden wurde, sondern es kann sich dabei auch um eine einfache, lockere Aufspeicherung, Absorption in Organen handeln. Der Beweis, dass das Toxin in solchem Fall wirklich gebunden ist, wird vielmehr erst dadurch geliefert, dass wir die Emulsion sämtlicher Organe des Tieres auf Vorhandensein des Giftes prüfen. Ist es in bestimmten Organen nur locker gespeichert, absorbiert, dann werden diese Organe Giftwirkung ausüben. Dies kann aber nicht der Fall sein, wenn das Toxin an die Organe richtig gebunden ist. Denn dann ist seine haptophore Gruppe bereits durch die Rezeptoren in dem Organe besetzt und es kann dann ein solcher Organbrei mit gebundenem Gift in einem neuen Tiere keine Giftwirkung mehr auslösen. Derartige Versuche sind zahlreich angestellt worden. Was zunächst die Thatsache angeht, ob überhaupt die in die Blutbahn empfänglicher Tiere injizierten Toxine rasch aus derselben verschwinden, so ist dies schon seit langer Zeit durch die Untersuchungen von v. Behring (l. c.) Knorr (l. c.), Dönitz[55], Bernstein[56], Croly[57], Heymans[58], Décroly & Rousse[59], Kraus & Lipschütz[60], Heymans & Massoin[61] für Diphtherie-, Tetanus-, Schlangengift, Bakteriohämolysine und selbst gewisse organische synthetische Gifte, wie für die Malon-Nitrile, nachgewiesen worden. Das Schwinden der injizierten Gifte aus der Blutbahn geht ungemein rasch vor sich, so dass beispielsweise bei Kaninchen schon nach einer Stunde nur mehr ein Viertel der injizierten Tetanustoxinmenge im Blute nachgewiesen werden kann, und für gewisse Bakterienhämolysine konnten

KRAUS & LIPSCHÜTZ (l. c.) zeigen, dass sie schon 4 Minuten nach der Injektion im Blute nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Indessen, wie schon oben erwähnt, beweisen diese Versuche noch nicht völlig, dass es sich bei diesem Verschwinden aus dem Blutplasma um eine echte Bindung an Organzellen handelt. Dies lehrt z. B. folgender Versuch von METSCHNIKOFF[20]. Der genannte Forscher spritzte Skorpionen eine für Mäuse tausendfach tödliche Dose Tetanusgift ein, ohne dass die Tiere erkrankten. Als er nach wenigen Tagen das Blut untersuchte, konnte er das Toxin dort nicht mehr nachweisen. Untersuchte er nun aber die Organe, so zeigte sich die Leber als stark gifthaltig, und dieses Verhalten konnte er noch nach Monaten feststellen. Demnach geht also bei diesem Tiere das Toxin wohl aus der Blutflüssigkeit heraus, indem es sich in gewissen Organen ablagert, aber es wird dort nicht gebunden. (Vergl. oben.) Wir werden weiter unten bei der Würdigung dieses Experimentes für die Frage der Antitoxinbildung noch auf diesen Versuch des näheren zu sprechen kommen. Umgekehrt zeigt nun ein Experiment von RANSOM[62], dass es sich bei dem Verschwinden des Tetanusgiftes bei Tieren, die imstande sind, Tetanusantitoxin zu bilden, thatsächlich um eine echte Bindung in gewissen Organen handelt. Injiziert man nämlich Tetanusgift empfänglichen Tieren, so findet man nach einiger Zeit alle Organe gifthaltig mit Ausnahme des Zentralnervensystems. In diesem Organ muss also das Tetanusgift richtig gebunden sein, denn sonst müsste auch dieses Organ wie alle übrigen, in denen das Toxin nur einfach abgelagert ist, toxisch wirken.

Noch beweisender aber für die Frage, ob Toxine an gewisse Zellen des Organismus richtig chemisch gebunden werden können, waren die zuerst vom Verfasser und TAKAKI[63] in vitro ausgeführten Experimente über die Bindungsmöglichkeit gewisser Organe gegenüber Toxinen. — Diese Versuche haben ergeben, dass zwischen Tetanustoxin und bestimmten Organen sich in vitro spezifisch bindende Eigenschaften nachweisen lassen. Die Organe, welche diese bindende Affinität zum Tetanustoxin bei der Vermischung im Reagenzglase zeigen, sind bei verschiedenen Tieren verschieden. Bei Menschen, Pferden, Meerschweinchen bindet nur das Zentralnervensystem, bei Kaninchen binden außerdem noch andere Organe, so die Leber und Milz, das Tetanusgift in vitro. Injiziert man also eine Mischung, beispielsweise von Meerschweinchengehirn-Emulsion und Tetanusgift, einem empfänglichen Tiere, z. B. einer Maus, so erkrankt dieses Tier, sofern man die richtigen Mengenverhältnisse gewählt hat, nicht. Diese Thatsache wurde durch die verschiedensten Untersucher, so durch RANSOM[62], METSCHNIKOFF[64], MARIE[65], BLUMENTHAL[66], MILCHNER[67], DANYSCZ[68], ZUPNIK[69], MARX[70], DÖNITZ[71] bestätigt. Insbesondere konnte MILCHNER zeigen, dass, wenn man Tetanusgift in vitro mit dem normalen Zentralnervensystem von Meerschweinchen in gewissen Mengenverhältnissen vermischt und zentrifugiert, die obenstehende Flüssigkeit nach dem Zentrifugieren giftfrei wird. Verfasser hatte diese bindenden Beziehungen zwischen gewissen Organen, insbesondere der normalen Zentralnervensubstanz mancher Tiere und dem Tetanusgift, als einen spezifischen Vorgang erklärt, der analog sei der spezifischen Bindung, wie dies im folgenden Kapitel auseinandergesetzt werden soll, zwischen Toxin und Antitoxin. Gegenüber dieser Deutung wurden zunächst von METSCHNIKOFF (l. c.), der zwar die Richtigkeit des Experimentes anerkannte, Einwände erhoben. METSCHNIKOFF kam zu dem Schlusse, dass es sich dabei nicht um einen spezifisch chemischen Bin-

dungsvorgang, sondern vielmehr um eine mechanische Absorption handle. Die Unschädlichkeit des Gehirntoxingemisches für Tiere komme dadurch zustande, dass der Gehirnbrei Leukocyten anlockend wirke und die Leukocyten, welche den mit dem Gift mechanisch beladenen Gehirnbrei in sich aufnehmen, seien die wahre Ursache der scheinbar durch die Bindung der haptophoren Toxingruppe eintretenden Entgiftung bei der Mischung von Tetanusgift und Gehirnbrei. Das Gehirn sei also nur das Mittel, um die Leukocyten herbeizulocken. — Metschnikoff stützt sich dabei besonders auf Experimente von Studensky [72], wonach das Karmin imstande sei, ebenfalls Tetanusgift zu fixieren und seine giftige Wirkung für Meerschweinchen herabzusetzen. Demgegenüber steht Verfasser nach wie vor auf dem Standpunkte, dass es sich bei dem in Frage stehenden Phänomen um eine echte spezifisch bindende Affinität zwischen dem Tetanustoxin und gewissen Zellen des Zentralnervensystems handelt und dass die Entgiftung des Toxins durch den Gehirnbrei eine direkte Folge dieser Bindung und Verstopfung der haptophoren Gruppe des Toxins und nicht etwa der Einwanderung der Leukocyten sei. Dies wird am schlagendsten durch die von Dönitz [188] erbrachte experimentelle Thatsache bewiesen, dass nur die graue, also zellenhaltige Substanz des Zentralnervensystems Tetanustoxin zu binden und damit für Tiere zu entgiften vermag, nicht aber die weiße Substanz. Es wäre nicht einzusehen, weshalb die Leukocyten gerade nur einen Brei aus grauer und nicht auch den aus weißer Substanz in sich aufnehmen. Dass es sich ferner um einen spezifischen Vorgang handelt, geht daraus hervor, dass gekochtes Gehirn diese Fähigkeit nicht hat, sowie dass andere Gifte, die intra vitam zum Zentralnervensystem keine Beziehung zeigen, von diesem Organ auch nicht gebunden werden. Vielmehr konnten bindende Eigenschaften zwischen Gehirn und Toxin nur dann festgestellt werden, wenn es sich um Toxine handelt, die auch wirklich echte Neurotoxine sind, so z. B. für das Botulismusgift von Kempner & Schepilwsky [73] und für die neurotoxische Komponente des Schlangengiftes von Flexner & Noguchi [74]. Später haben dann v. Behring [75] und Kitashima Einwände gegen diese Deutung erhoben, indem Kitashima bei Anwendung sehr großer Giftmengen gefunden haben wollte, dass die Gehirnmischung die Wirkung des nachträglich zugesetzten Antitoxins auf das Toxin störe. Marx (l. c.), der die Angabe von Kitashima nachprüfte, fand aber bei mehr als 200 Versuchen an Mäusen das gerade Gegenteil, dass nämlich die antitoxische Wirkung des Gehirns in vitro so ist, dass sie durch späteren Zusatz von Tetanusantitoxin einfach ergänzt wird. Marx kommt daher zu dem Schlusse, dass die Tetanusgift neutralisierenden Wirkungen des Meerschweinchengehirns und Tetanusantitoxins sich bei Einwirkung auf das Gift in vitro summieren und dass man weiter berechtigt ist, hieraus den Schluss zu ziehen, die Tetanusgift neutralisierenden Wirkungen des Meerschweinchengehirns und des Antitoxins seien Funktionen die prinzipiell als gleichwertige angesehen werden müssen. Auch der von Danysz [75a] gemachte Einwand, dass man aus der Gehirn-Toxinmischung nach mehrere Tage währender Mazeration des Gehirnes das Toxin wiedergewinnen könne, spricht eher für eine feste Bindung und findet sein Analogon in der Möglichkeit des Wiedergewinnens von Toxin aus einer Toxin-Antitoxinmischung. (S. unten.) Am meisten aber spricht für die Ansicht, dass es sich bei der Tetanusgift neutralisierenden und bindenden Eigenschaft des normalen Zentralnervensystems um einen spezifischen Vorgang handelt, die vollkommene Uebereinstimmung, die man

zwischen diesen Experimenten in vitro und den Experimenten über Tetanus in vivo nachweisen kann.

In erster Linie sei hier die Arbeit von RANSOM[76] erwähnt, in der nachgewiesen wurde, dass auch die Zentralnervensystemsubstanz des lebenden Tieres das Tetanusgift bindet. Beim Menschen und Meerschweinchen bindet ferner, wie schon erwähnt, von allen Organen nur das Zentralnervensystem und zwar nach den DÖNITZschen Versuchen nur die zellenreiche graue, nicht aber die weiße Substanz desselben das Tetanusgift. In der That sehen wir intra vitam bei Menschen und bei diesen Tieren Symptome nur seitens des Zentralnervensystems auftreten. Beim Kaninchen dagegen konnten wir in vitro außer im Zentralnervensystem noch in anderen Organen bindende Gruppen nachweisen, und dementsprechend sehen wir bei dieser Tierart neben den spastischen Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems noch pathologische Veränderungen seitens anderer Organe auftreten, wie dies gleichfalls DÖNITZ[55] gezeigt hat. Ebenso stimmen mit den in vitro vorgenommenen Bindungsversuchen zwischen Tetanusgift und Organ die am lebenden Tiere ausgeführten Untersuchungen von ROUX & BORREL[77] überein. Wie schon öfters erwähnt, ergeben die Bindungsversuche in vitro, dass beim Kaninchen die bindenden Gruppen nicht auf das Zentralnervensystem beschränkt, sondern im Gesamtorganismus zerstreut sind, und dementsprechend konnten die genannten Forscher zeigen, dass beim Kaninchen zur Auslösung des Tetanus bei subkutan gegebenen Dosen ungleich größere Mengen Toxins notwendig sind wie bei direkter Einfuhr in das Gehirn. Beim Meerschweinchen dagegen ist die Dosis letalis bei intracerebraler und subkutaner Injektion die gleiche, einfach deshalb, weil im ersten Fall ein Teil des Giftes von den außerhalb des Zentralnervensystems zerstreuten Rezeptoren abgefangen wird, was bei der direkten Einfuhr in das Gehirn nicht möglich ist. BLUMENTHAL (l. c.) giebt ferner an, dass die giftbindende Eigenschaft des Zentralnervensystems in vitro abnimmt, wenn dieses von Tieren stammt, denen zu Lebzeiten Tetanusgift injiziert worden war. Nach alledem dürfen wir es als feststehend betrachten, dass das Tetanustoxin an gewisse Zellen festgebunden wird.

Derartige bindende Eigenschaften, wie sie hier zwischen giftempfindlicher Zelle und Tetanustoxin nachgewiesen sind, werden nun in der Folgezeit noch für zahlreiche andere Gifte gezeigt. In erster Linie konnten EHRLICH & MORGENROTH[78] in einwandfreier Weise die Bindung zwischen den empfänglichen Erythrocyten und dem zugehörigen Hämolysin resp. dem Ambozeptor beweisen (s. Bakterieide Sera). Das gleiche zeigte MADSEN[29] für Erythrocyten und Tetanolysin, NEISSER & WECHSBERG[80] für das Staphylolysin, und andere Autoren lieferten für andere Blutgifte, so für Ricin, Schlangengift u. s. w. den gleichen Beweis. Auch für Agglutinine wie überhaupt für alle hier in Frage kommenden Substanzen ist, soweit die technische Untersuchung möglich ist, das Vorhandensein der spezifischen Bindung zwischen gewissen Zellen und den Substanzen, gegen die man immunisieren kann, nachgewiesen. Besonders wichtig sind in dieser Beziehung die Versuche von SACHS[81]. Dieser Autor bewies, dass die für Kreuzspinnengift, das Arachnolysin, unempfänglichen Blutkörperchen, wie Meerschweinchenblutkörperchen, das Gift aus einer Lösung nicht an sich zu binden vermögen, so dass also beim Abzentrifugieren in der Kälte das Gift in der Lösung bleibt. Dagegen beladen sich die Stromata empfänglicher Blutkörperchen, wie die des Ratten-

und des Kaninchenblutes, beim Abzentrifugieren in der Kälte, wobei die Auflösung der Erythrocyten durch das Gift verhindert wird, mit dem Toxin. Das gleiche zeigte JACOBI[82] für Krotin. Durch alle diese Versuche ist also das Bestehen spezifisch bindender Beziehungen zwischen gewissen Zellen des lebenden Organismus und Toxinen sicher erwiesen.

Wie erinnerlich, haben wir im vorhergehenden die Ansicht ausgesprochen, dass zwischen dieser Bindung und dem Auftreten von Antitoxin ein direkter Zusammenhang bestehe. Demzufolge sind hier die experimentellen Belege dafür nötig, dass es thatsächlich in einem Organismus, bei dem wir bindende Beziehungen zwischen gewissen Zellen und einem Toxin, also das Vorhandensein einpassender Rezeptoren im EHRLICHschen Sinne nachweisen können, (sofern diese abstoßungsfähig sind), es auch wirklich zur Antitoxinproduktion kommt. Umgekehrt darf ein Organismus, von dem wir nachweisen können, dass das betreffende Toxin nicht gebunden wird, bei der Immunisierung auch kein Antitoxin liefern. Für diesen Punkt sind besonders die Experimente METSCHNIKOFFS[20] über die Tetanusantitoxinproduktion bei Kaltblütern sehr wichtig. Schon oben haben wir angeführt, dass die Schildkröte keine Spur von Tetanusgift zu binden vermag. Thatsächlich tritt bei ihr auch keine Spur von Tetanusantitoxinbildung beim Immunisieren ein. Umgekehrt bindet der Alligator, wie METSCHNIKOFF zeigen konnte, das Tetanusgift in gewissen Organen. Er erkrankt indessen nicht, weil die Zellen seines Zentralnervensystems gegen die toxophore Gruppe unempfänglich sind. Aber er bildet im Gegensatz zur Schildkröte reichliche Mengen von Tetanusantitoxin. Aus diesem schönen Versuche geht also hervor, dass es thatsächlich in erster Linie die Funktion der haptophoren Gruppe, die Bindung ist, welche die unerlässliche Bedingung für die Antitoxinproduktion darstellt, während eine krankmachende Wirkung, wie dies der Alligator zeigt, dabei nicht nötig ist. Auch die Versuche von KRAUS & EISENBERG[83] und die von FORD[84] beweisen, dass eine Antitoxinproduktion nur möglich ist in einem Organismus, dessen Zellen spezifisch bindende Beziehungen zu dem Ausgangskörper besitzen. Stets muss man sich indessen dabei vor Augen halten, dass die Bindung des Toxins, wie soeben an dem Beispiel des Alligators gezeigt wurde, nicht gleichbedeutend mit Erkrankung infolge des Toxins ist. Ja, es können die Organe, in denen die zur Antitoxinproduktion führende Bindung des Toxins erfolgt, ganz andere sein, als diejenigen, in welchen die toxophore Gruppe ihre krankmachende Wirkung entfaltet. Das sehen wir beispielsweise bei der Tetanusantitoxinproduktion des Kaninchens und des Huhnes. Es ist daher der Einwand, den GRUBER[85] und BORDET[39] gegen den direkten Zusammenhang zwischen Bindung und Antitoxinproduktion machen, indem sie sich darauf stützen, dass beispielsweise das Huhn Tetanusantitoxin bei Toxindosen produzieren könne, die nicht imstande seien, es an Tetanus erkranken zu machen, nicht stichhaltig. Denn, wie oben an dem Beispiel des Kaninchens auseinandergesetzt, giebt es eine Reihe von Tierarten, wozu nach den Versuchen von ROUX & BORREL[77] auch das Huhn gehört, die außer im Zentralnervensystem auch noch in anderen Organen ihres Körpers bindende Gruppen für das Tetanustoxin zerstreut haben. Solche Tiere können dann natürlich Antitoxin produzieren, ohne dass es zu krankhaften Symptomen von seiten des Zentralnervensystems kommt, indem die anderen Rezeptoren ihres Organismus die Antitoxinproduktion übernehmen. Es ist also irrig, diesen Punkt so aufzufassen, als ob ausschließlich nur die

giftempfindlichen Zellen, d. h. diejenigen, welche durch die toxophore Gruppe krank gemacht werden können, Antitoxin zu bilden vermögen. Wir müssen uns dabei stets erinnern, dass nach EHRLICH ein Toxinmolekül wie überhaupt jedes zur Antikörperproduktion befähigte Molekül aus zwei getrennten Gruppen, der haptophoren und toxophoren resp. Funktionsgruppe besteht, dass also das Gift in Organen verankert werden kann, auf welche die toxophore Gruppe gar keine Wirkung hat.

Welche Beweise haben wir indessen für diese EHRLICHsche Annahme des Vorhandenseins getrennter Gruppen im Toxinmolekül? Früher stützte man sich dabei in erster Linie auf die Thatsache der langsamen Wirkung dieser Substanzen, also auf die Inkubation der Toxine. Man glaubte, dass diese Inkubation dadurch hervorgerufen sei, dass zuerst die haptophore Gruppe an das Organ verankert werde und dann erst nach einer gewissen Zeit die Wirkung der toxophoren Gruppe beginne. Indessen haben neuere Untersuchungen gelehrt, dass es Gifte giebt, z. B. das Ichthyotoxin und das Schlangengift, gegen die man Antitoxin produzieren kann und die trotzdem nur eine sehr kurze Inkubationszeit haben. In jüngster Zeit aber hat besonders KRAUS[86] an dem Vibriolysin des Vibrio Naskin ein zur Antitoxinproduktion befähigtes Toxin gefunden, das fast ohne Inkubation innerhalb 10—30 Minuten nach der Injektion Tiere tötet. Dazu kommt noch, dass H. MEYER[87] glaubt, die Inkubation beispielsweise bei dem Tetanusgift auch dadurch erklären zu können, dass das Toxin im Nervenstamm nur sehr langsam nach oben zum Zentralnervensystem diffundiere. Wir müssen also sagen, dass das Phänomen der Inkubation allein kein genügender Beweis für das Vorhandensein getrennter Gruppen im Toxinmolekül ist. Wohl aber ist ein Beweis dafür das Vorhandensein und die Bildung der Toxoïde, die wir fast durchgängig bei den Körpern, mit denen wir immunisieren können, nachzuweisen vermögen. So für Diphtherietoxin (EHRLICH[88]), für Ricin (JACOBY[89]), für Abrin (RÖMER[51]), Staphylotoxin (NEISSER & WECHSBERG[80]), Vibriolysin (VOLK & LIPSCHÜTZ[80a]), Tetanolysin (ARRHENIUS & MADSEN[90]), Cobragift (MYERS[91], FLEXER[92]), für die Komplemente (EHRLICH & MORGENROTH[93]), für die Agglutinine (VOLK & EISENBERG[94], A. WASSERMANN[95]), für Fermente (KORSCHUN[96]) u. s. w. Wir können über diesen Punkt hier kürzer hinweggehen, da in dem Kapitel über die Seitenkettentheorie von EHRLICH & MORGENROTH in diesem Handbuch ausführlich über Toxoïde berichtet ist. Das, was uns an dieser Stelle hauptsächlich von den Toxoïden interessiert, ist der Umstand, dass dies Körper sind, die an Giftigkeit in Vergleich mit den ursprünglichen Toxinen stark abgenommen, dagegen ihr Bindungsvermögen für Antitoxine und dementsprechend auch ihre immunisierende Fähigkeit — allerdings mit einer Einschränkung, auf die wir noch unten kommen werden — beibehalten haben. Den besten Beweis indessen für das Vorhandensein getrennter Gruppen im Toxinmolekül liefern die schönen Versuche MORGENROTHS[97] über den Tetanus des Frosches. COURMONT & DOYON[98] haben bekanntlich entdeckt, dass der Frosch nur bei höheren Temperaturen, nicht in der Kälte der Tetanusvergiftung erliegt. MORGENROTH konnte nun den Nachweis erbringen, dass auch bei niedriger Temperatur das Tetanustoxin von dem Frosche zwar gebunden wird, dass aber die toxophore Gruppe bei dieser Temperatur keine Giftwirkung ausübt und deshalb der Frosch in der Kälte nicht erkrankt. Den Nachweis der Bindung des Tetanustoxins bei den Kältefröschen erbrachte der genannte Autor auf folgende Weise: Er injizierte 3,

4, 5 Tage u. s. w. nach Injektion des Toxins und Aufenthalt in der Kälte den Fröschen eine Menge von Tetanusantitoxin, die das vorher injizierte Toxin hätte überreichlich neutralisieren müssen, wenn das Toxin noch frei kreisen würde, und brachte nun diese Frösche in die Wärme. Es trat bei allen Tetanus auf, eben weil bereits in der Kälte das Toxin gebunden war, als das Antitoxin in den Organismus gelangte. — Brachte Morgenroth Frösche, die er sofort nach der Giftinjektion nur einen Tag höherer Temperatur ausgesetzt hatte, so dass noch kein Tetanus zu bemerken war, in die Kälte zurück, so blieben die tetanischen Symptome aus. Brachte er sie nun aber nach Tagen oder Wochen in die Wärme, so erkrankten sie, aber die Inkubationszeit war dann abgekürzt, indem während des eintägigen Aufenthaltes in der Wärme bereits auch ein Teil der toxophoren Gruppe, allerdings noch nicht genügend zur Krankheitsauslösung, hatte zur Wirksamkeit kommen können. Diese Experimente sprechen durchaus für das Vorhandensein getrennter Gruppen, der haptophoren und toxophoren, im Tetanustoxinmoleküle: die eine tritt bereits in der Kälte in Wirksamkeit, die andere erst in der Wärme. Wir wollen allerdings nicht verhehlen, dass Gruber (Gruber & v. Pirquet[99]) bezweifelt, als ob diese Versuche die Existenz zweier getrennter Gruppen im Toxinmolekül beweisen. Es würde hier zu weit gehen, wenn wir die Gegenargumente Ehrlichs gegen Gruber in extenso anführen wollten. Wir verweisen in dieser Hinsicht auf die Originalarbeit von Ehrlich[37].

Nach alledem dürfen wir sagen, dass die Eigenschaft einer Substanz, an gewisse Körperzellen gebunden zu werden, und die Möglichkeit der Antikörperproduktion gegen diese Substanz so konstant nebeneinander nachzuweisen sind, dass wir wohl einen kausalen Zusammenhang zwischen beiden annehmen müssen. Schon oben haben wir indessen durchblicken lassen, dass wir zwar auf dem Standpunkte stehen, die Funktion der haptophoren Gruppe als die Conditio sine qua non für die Antikörperproduktion anzusehen, dass wir aber zweifeln, ob ausschließlich die Bindung an den Rezeptor genügt, die Antikörper im Serum auftreten zu lassen. Es wäre immerhin denkbar, dass die Bindung nur zur einer Vermehrung der Rezeptoren führt, dass aber die Abstoßung dieser Rezeptoren, also das, was Gruber u. a. die Sekretion der Antikörper seitens der Organe in das Blut nennen, erst noch eines besonderen Anstoßes, den wir wohl als »Reiz« bezeichnen müssen, bedarf. Ehrlich & Morgenroth[100] geben dem selbst Ausdruck, indem sie schreiben: »Allerdings erreichen bei manchen Immunisierungen die Neubildungsvorgänge ein so ungewöhnlich hohes Maß, dass man an einen bestimmten, durch das Toxin- oder Toxoïdmolekül bedingten besonderen Zellreiz denken muss.« Verfasser[38] drückte sich auf Grund von Experimenten von Strong[101] ebenfalls dahin aus, dass zur Antikörperproduktion mit der Bindung an die Zellen ein Reiz verbunden sein müsse, dass also der »Bindungsreiz« zur Antikörperproduktion führe. Auch v. Dungern[102] ist der gleichen Ansicht. v. Dungern sagt: »Bei dieser Sachlage kann die einfache Außerfunktionsstellung der Rezeptoren nicht gut zur Erklärung der Antikörper verwandt werden.« Für diese Ansicht spricht auch die Arbeit von Bruck[103], der nachweisen konnte, dass man mit vollständig ungiftigen Tetanustoxoïden bei Kaninchen kein Tetanusantitoxin produzieren könne, währenddem Toxoïde, sobald sie auch nur mehr eine Spur der toxophoren Gruppe enthielten, Antitoxin produzieren. Es scheint also die einfache Besetzung der Re-

zeptoren nicht zu genügen, sondern es muss, wie gesagt, dazu noch ein gewisser Reiz hinzukommen.

Was nun die Frage angeht, ob nur die giftempfindlichen oder auch andere Zellen zur Antitoxinproduktion befähigt sind, so ist diese bereits oben beantwortet. Wir haben dortselbst an dem Beispiele der Tetanusantitoxinproduktion seitens des Huhnes und des Kaninchens gezeigt, dass jede Zelle, die Toxin binden kann, auch wenn die toxophore Gruppe auf sie nicht spezifisch krankmachend wirkt, befähigt ist, Antitoxin zu produzieren. Dies ist noch besonders durch die Versuche von Römer[54] und v. Dungern[102] über lokale Antitoxinbildung bewiesen. Römer hatte Kaninchen durch Aufträufeln von Abrin auf das rechte Auge immunisiert und dann im Beginn der dritten Woche getötet. Verrieb er nun die rechte Conjunctiva mit einer tödlichen Dose von Abrin und spritzte diese Mischung einem Tiere ein, so blieb letzteres ganz gesund, dagegen zeigte die linke Conjunctiva desselben Tieres bei dem gleichen Versuche keine Spur von Antiabrin. Dadurch ist also bewiesen, dass die Zellen, die in die Lage gekommen waren, Abrin zu binden, Antiabrin gebildet haben. Ganz ähnlich konnte v. Dungern (l. c.) dies bei einem Gegenkörper gegenüber dem Majaserum nachweisen. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass jede Zelle, die Toxin zu binden vermag, auch Antitoxin produzieren kann.

Wirkung der Antitoxine auf die Toxine.

A. In vitro.

Betreffs der Wirkung der Antitoxine auf die Toxine hatte v. Behring sich zuerst folgendermaßen ausgedrückt: »Die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus immunisiert sind, beruht auf der Fähigkeit der zellfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen, welche die Tetanusbazillen produzieren, unschädlich zu machen.« Dieses Unschädlichmachen konnte nun in Verschiedenem begründet sein. In erster Linie konnte es sich dabei um eine Zerstörung des Toxins handeln. Dass dieses nicht der Fall ist, wurde durch die Versuche von Calmette[104] und vom Verfasser[38] bewiesen, indem diese Autoren aus einem neutralisierten Gemisch von Toxin-Antitoxin bei Schlangengift resp. Pyocyaneustoxin nach Erhitzen der Mischung über die Zerstörungstemperatur des Antitoxins hinaus die Giftwirkung wiederherstellen konnten. Auch die Versuche von Buchner[105] und die von Roux & Vaillard[106] sprachen gegen eine direkte Zerstörung der Toxine durch die Antitoxine. Buchner konnte zeigen, dass Tetanustoxin-Antitoxingemische, die für Mäuse bis zur Unschädlichkeit neutralisiert, für Meerschweinchen noch wirksam waren. — Roux & Vaillard fanden, dass für normale Meerschweinchen unschädliche Tetanustoxin-Antitoxingemische bei solchen Meerschweinchen, denen vorher andere Bakterienarten einverleibt worden waren, wiederum Tetanuswirkung zeigten. Buchner & Roux kamen auf Grund ihrer Versuche zu der Ansicht, dass es sich bei der Wirkung des Antitoxins demnach nicht um eine direkte Einwirkung auf das Toxin handle, sondern nur um eine Art schnellster Immunisierung der Zellen gegen das Gift. Es wirke also das Antitoxin immer erst auf dem Umweg der Zelle auf das Toxin. Diese Ansicht war von vornherein unwahrscheinlich, denn unter diesen Umständen

müsste das Antitoxin eine stärkere Wirkung auf das Toxin haben, wenn wir es vor der Toxininjektion einem Tier verabreichen. Das ist aber nicht der Fall. Vielmehr wirkt das Antitoxin dann am günstigsten, wenn es mit dem Toxin gleichzeitig an der gleichen Stelle injiziert wird. So zeigte Römer (l. c.), dass bei gleichzeitiger Einträufelung von Abrin und Antiabrin die entzündungserregende Wirkung des Abrins auf das Kaninchenauge nicht eintritt, dagegen wohl, wenn das Antiabrin vorher appliziert wurde, eine Thatsache, auf die übrigens für andere Bakterientoxine schon vorher von Aronsohn [107] hingewiesen worden war. Endgiltig wurde aber die Ansicht, dass es sich bei der Einwirkung von Antitoxin auf Toxin um einen direkten chemischen, ohne jede Mitwirkung von lebenden Zellen zustande kommenden Vorgang handle, durch die Reagenzglasversuche Ehrlichs [108] am Ricin nachgewiesen. Ehrlich konnte darthun, dass die in vitro eintretende Agglutination der roten Blutkörperchen durch Ricin mittelst des Zusatzes von Antiricin aufgehoben wird. Da diese antitoxische Wirkung des Serums ricinfester Tiere in vitro auch auftrat, wenn die Blutkörperchen vorher mit Kochsalz, Kal. nitricum oder Kal. chloratum gesättigt und sicher abgetötet worden waren und andererseits durch Ricin ähnliche Gerinnungsvorgänge auch in Fibrinlösungen hervorgerufen, durch Antiricin gehemmt werden können, so schloß Ehrlich, dass es sich bei dieser antitoxischen Wirkung in vitro um einen rein chemischen Vorgang handle, bei dem lebenden Zellen keine Rolle spielen. Aehnliche antitoxische Wirkungen an Zellen im Reagenzglase konnten zeigen Denys & van de Velde [109], Bail [110] für das Leukocidin in Staphylokokkenkulturen und das Antileukocidin, Camus & Gley [111] sowie Kossel [112] für die Wirkung des Aalserums auf Erythrocyten, Kanthak [113], Steffens & Myers [114] für Schlangengift, Neisser & Wechsberg [80] für das Staphylotoxin, Ehrlich & Madsen (l. c.) für das Tetanolysin, u. a. m. Besonders beweisend für diese direkte Wirkung des Antitoxins ohne Vermittlung lebender Zellen ist ferner der Nachweis der Wirkung des spezifischen Antilabs auf das Labferment, wie dieser durch v. Dungern [115], Morgenroth & Briot (l. c.) geliefert wurde. Auch die Versuche von Lang, Heymans & Massoin [116], wonach unterschwefligsaures Natron sich im Tierkörper gegenüber Blausäure wie ein echtes Antitoxin verhält, zeigen die rein chemische Wirkung der Antitoxine auf die Toxine. v. Behring [117] schließt sich ebenfalls dieser Ansicht an. Es ist also die Wirkung der Antitoxine auf die Toxine eine direkte, nach chemischen Gesetzen verlaufende, indem derselben eine gegenseitige Bindung zweier mit spezifischer Avidität versehenen Gruppen zu Grunde liegt. Auch die von Ehrlich [88] und Knorr [118] gefundene Thatsache, dass die Schnelligkeit der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin, genau wie bei anderen chemischen Reaktionen, von Konzentration, Temperatur, Medium und Salzgehalt der Flüssigkeit, in welcher die Reaktion vor sich geht, abhängig ist, spricht für die rein chemische Natur der Toxin-Antitoxinwirkung. Die Avidität des Antitoxins zu dem Toxin ist bei verschiedenen Giften verschieden. So konnte Ehrlich (l. c.) bereits nachweisen, dass die Bindung zwischen Tetanustoxin und -antitoxin viel langsamer verläuft als beispielsweise zwischen Diphtherietoxin und -antitoxin oder wie zwischen Schlangengift und seinem Antitoxin. Ehrlich zeigte, dass bei einem wenig konzentrierten Gemisch von Tetanolysin und Antitetanolysin die Wirkung, wenn man das Gemisch zwei Stunden stehen lässt, 40 mal so groß ist, als wenn

man die Mischung sogleich benutzt. Dagegen ist die Avidität des Diphtherietoxins zum -antitoxin eine viel höhere, so dass das Optimum der Sättigung schon nach wenigen Minuten des gegenseitigen Einwirkens erreicht ist. Mit der Zeit der Einwirkung wird die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin immer stärker. Dies demonstrieren besonders schön die Versuche von MARTIN & CHERRY[119]. Diese Autoren zeigten, dass man ein äquilibriertes Gemisch von Schlangengift und Gegengift mittels Filtration durch Gelatine nach einiger Zeit der gegenseitigen Einwirkung noch trennen kann, so dass das ablaufende Filtrat wieder giftig wird. Die Gelatine lässt nämlich bei der Filtration unter Druck nur kolloïdale Moleküle von einer gewissen Größe durch. Da nun das Toxinmolekül kleiner ist als das Antitoxinmolekül, so geht nach einer bestimmten Zeit, wenn die Bindung dieser beiden in der Mischung noch nicht zu fest geworden ist, das Toxinmolekül noch durch die Poren, während das Antitoxin zurückgehalten wird. Nach einiger Zeit aber ist die Bindung so stark geworden, dass die beiden Moleküle nicht mehr auseinanderzureißen sind, und dann ist das ablaufende Filtrat nicht mehr toxisch.

Was die Mengenverhältnisse angeht, in denen sich Toxin und Antitoxin miteinander binden, so stellte EHRLICH hierfür das Gesetz der konstanten Multipla auf: »10 Volumina Toxin binden 10 Volumina Antitoxin, 100 Volumina Toxin 100 Volumina Antitoxin« u. s. w. — Es binden sich also nach EHRLICH die beiden Stoffe nach festen, quantitativen Verhältnissen. Das Verhältnis einer bestimmten Toxindosis zu der Menge Antitoxin, die sie gerade neutralisiert, ist stets ein absolut konstantes. COBBETT & KANTHAK[120] wiesen nach, dass die Multipla sich genau der Theorie entsprechend verhalten, sofern man von Anbeginn an mit einer mehrfach tödlichen Dose arbeitet. v. BEHRING[117] will dagegen die strenge Proportionalität nur nach zweitägigem Kontakte beider Substanzen haben nachweisen können. In neuester Zeit ist dieses EHRLICHsche Gesetz der konstanten multiplen Proportionen vielfachen Einwänden ausgesetzt worden. Es ist klar, dass dieses Gesetz, das EHRLICH hauptsächlich für die Bindung des Diphtherietoxins und -antitoxins aufgestellt hatte, nur für diejenigen Toxine gelten kann, bei denen die Bindung zum Antitoxin eine feste nach Art der Wirkung starker Säuren und Basen ist und bei denen es nicht zu dissoziierten Gleichgewichtszuständen in der Mischung kommt. Die Untersuchung dieser Fragen ist deshalb so ungemein viel schwerer wie in der Chemie, weil wir es ja hier nicht mit definier- und wägbaren chemischen Körpern zu thun haben, sondern ausschließlich nur auf den Tierversuch angewiesen sind, und für diesen steht uns nur die von EHRLICH eingeführte und ausgearbeitete Untersuchungsmethode der partiellen Absättigung zur Verfügung. Im Gegensatze zur EHRLICHschen Anschauung, wonach die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin nach konstanten Proportionen verläuft, kommt BORDET[121] auf Grund theoretischer Vorstellungen dahin, eine Art von Gleichgewicht zwischen Toxin und Antitoxin in der Mischung anzunehmen. BORDET glaubt, dass nach dem Muster, wie dies von EISENBERG & VOLK[94] für die Agglutinine angegeben wurde, auch das Toxinmolekül sich mit wechselnden Mengen von Antitoxin zu binden vermag. Eine zu einer Toxinmenge zugesetzte, nicht völlig absättigende Antitoxinmenge verteile sich gleichmäßig über das gesamte Toxin und sättige dieses gleichmäßig ab. Nicht aber sei es so, dass die nicht ausreichende Antitoxinmenge eine proportionale Anzahl Toxinmoleküle voll absättige und dass nun daneben noch von Antitoxin voll-

ständig unberührte Toxinmoleküle vorhanden sein können. Auch Eisenberg[122] sowie Danysz[123] kommen zu der Meinung, dass es sich bei der Neutralisation von Toxin und Antitoxin um die Herbeiführung eines Gleichgewichtszustandes handle, bei dem neben der gesättigten neutralen Verbindung noch dissoziierte freie Toxin- und Antitoxinmoleküle sich fänden. Besonders aber sind es Arrhenius & Madsen[124], die auf Grund ihrer Versuche die Ansicht vertreten, dass es sich bei der Toxin-Antitoxineinwirkung um Gleichgewichtszustände wie zwischen schwachen Säuren und Basen handle. Es würde zu weit führen, hier auf die Gegenargumente von Ehrlich, der vor allen Dingen einen scharfen Unterschied macht zwischen Toxinen nach dem Typus des Diphtheriegiftes mit starker Avidität und denen des Tetanolysins mit schwacher Avidität, einzugehen, zumal von Ehrlich & Morgenroth dieser Frage in dem vorliegenden Handbuche ein eigenes Kapitel gewidmet ist. Für denjenigen, den diese Frage besonders interessiert, sei auf die Arbeit von Ehrlich[125] und auf die von v. Dungern[126] verwiesen.

Darüber kann jedenfalls kein Zweifel obwalten, und das interessiert uns hier vom medizinischen Standpunkte aus in erster Linie, dass die Wirkung des Antitoxins auf das Toxin eine direkte chemische ist und derart erfolgt, dass das Antitoxin die haptophore Gruppe des Toxins besetzt und sich mit ihr bindet. Allerdings kann man dann darüber noch im Zweifel sein, ob diese Bindung ausreicht, um die schützende Wirkung des Antitoxins im lebenden Organismus zu erklären. Nach der Ehrlichschen Auffassung genügt sie, denn durch die Besetzung der haptophoren Gruppe des Toxinmoleküles ist dieses nunmehr verhindert, an den Rezeptor der lebenden Zelle heranzugehen und so seine toxophore Gruppe mit dem lebenden Protoplasma in Kontakt zu bringen. — Dadurch ist die Giftwirkung aufgehoben. — Andere Autoren wie Kretz[127] sowie Metschnikoff[20] sind indessen der Ansicht, dass zu der Antitoxinwirkung, wie wir sie hier beschreiben, also zu dieser Bindung erst noch ein zweiter Faktor seitens des Organismus hinzukommen müsse, um das Gift für den Tierkörper unschädlich zu machen. Es handle sich also bei der Wirkung der Antitoxine um einen ähnlichen Mechanismus, wie wir ihn bei den baktericiden Seris in der kombinierten Wirkung des Ambozeptors und Komplementes finden werden (s. Kapitel Bakteriocide Sera). Die Versuche vom Verfasser[127a], wonach der Zusatz eines antikomplementhaltigen Serums die Wirkung des Antitoxins in keinerlei Weise beeinträchtigt, während es im Gegensatz hierzu die Wirkung der baktericiden Sera aufhebt, sprechen allerdings für die Ansicht von Ehrlich, dass bei der antitoxischen Wirkung nur die Bindung des Toxinmoleküls und außer dem Antitoxin keine andere Substanz in Frage kommt. Jacoby (l. c.) sowie Danysz[187] haben beobachtet, dass beim Mischen von Ricin-Antiricin in vitro ein Niederschlag infolge der entstehenden Toxin-Antitoxinverbindung eintritt. Auch für Abrin wurde das gleiche gefunden. — Beim Mischen von Bakterientoxinen mit Antitoxinen tritt indessen ein solches Phänomen nicht auf, bei diesen bleibt die Lösung klar.

b. In vivo.

Wenn wir uns nunmehr zu der Wirkung der Antitoxine auf die Toxine im lebenden Organismus wenden, so sind hierfür die Kenntnisse maßgebend, die wir auf Grund der im vorigen Kapitel angeführten

Versuche kennen gelernt haben. Wir haben dort gesehen, dass bei der Mischung von Toxin und Antitoxin im Reagenzglas durch Vereinigung der haptophoren Gruppen eine Verbindung entsteht, die wieder zerreißbar ist. Durch eine bestimmte Versuchsanordnung ist es dem Verfasser in Gemeinschaft mit BRUCK *) gelungen, die Giltigkeit dessen, was wir bei den Reagenzglasversuchen kennen gelernt haben, auch für den lebenden Organismus nachzuweisen. Die diesbezüglichen Versuche wurden mit Tetanusgift und Tetanusantitoxin an Meerschweinchen ausgeführt und die Versuchsanordnung gründete sich auf die von MEYER & RANSOM (l. c.) gefundene Thatsache, dass das Tetanusgift zum Teil in den peripheren Nerven nach aufwärts zum Zentralnervensystem wandert. Andererseits nimmt das Antitoxin, wie wir wissen, seinen Weg durch die Blut- resp. Lymphbahn. Es war also die Möglichkeit gegeben, falls man bei Tieren die Blut- resp. Lymphbahn verlegte, dadurch im Organismus eine Zerreißung des für normale Tiere neutralisierten Tetanustoxin-Antitoxingemisches herbeizuführen, also in vivo aus einem neutralen Tetanustoxin-Antitoxingemisch die Toxinwirkung wiederherzustellen. Zu diesem Behufe bedienten wir uns der Anwendung des Adrenalins resp. Suprarenalins. Stellt man sich eine gerade neutralisierte Mischung von Tetanustoxin und -antitoxin her, die, in die Hinterpfote eines Meerschweinchens injiziert, eben reaktionslos vertragen wird und injiziert diese gleiche Mischung einem ebenso großen Meerschweinchen, bei dem man indessen durch vorhergehende Injektion von Adrenalin die Gefäße der Hinterpfote zur Kontraktur gebracht hat, so erkrankt dies Tier im Gegensatze zu dem ersten an typischem Tetanus. Nach dem eben Gesagten ist dieser Ausgang leicht zu verstehen, indem durch das Adrenalin die Resorptionsbahn für das Antitoxin, die Blut- und Lymphgefäße, verlegt wird, währenddem eine der Resorptionsbahnen für das Toxin, die peripheren Nerven nach wie vor offen ist. Dadurch entsteht eine Zerreißung der Verbindung in vivo, indem sich das Toxin von dem Antitoxin trennt, um seine offenstehende Resorptionsbahn einzuschlagen. — Es ist dies also ein analoger Versuch in vivo, wie ihn MARTIN & CHERRY [119] mit ihrer Gelatinefiltration für Schlangentoxin und -antitoxin in vitro gemacht haben. Uebereinstimmend mit diesem Versuch lässt sich nun auch hier in vivo bei unserer Versuchsanordnung leicht nachweisen, dass die Bindungseigentümlichkeiten, die EHRLICH & KNORR für Tetanustoxin und -antitoxin in vitro gezeigt haben, auch für den lebenden Organismus vollkommene Geltung haben. Diese Zerreißung der neutralen Mischung bei Adrenalintieren ist nämlich noch möglich, selbst wenn Tetanustoxin und -antitoxin vor der Injektion eine Stunde lang aufeinander eingewirkt haben, also ein Beweis, dass nach dieser Zeit die Bindung noch keine sehr feste ist. — Lässt man aber die Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin zwei Stunden dauern, ehe man injiziert, dann tritt kein Tetanus mehr ein, weil nach dieser Zeit die Bindung so fest geworden ist, dass die beiden Moleküle nicht mehr voneinander zu trennen sind. Es lehrt uns demnach dieser Versuch, dass thatsächlich die Avidität des Tetanusantitoxins zu dem Tetanustoxin eine relativ schwache ist. Uebersättigt man dagegen das Gemisch mit Antitoxin, so dass das Antitoxin gegenüber dem Toxin in einem bedeutenden Ueberschusse vorhanden ist, dann tritt

*) Die Arbeit ist in dem Augenblicke, wo dies niedergeschrieben ist, noch nicht veröffentlicht.

schon kurze Zeit nach gegenseitiger Einwirkung des Gemisches bei dem Advenalinversuch kein Tetanus mehr auf. Es ergiebt sich daraus eine auch bei anderen chemischen Vorgängen bekannte Massenwirkung, d. h. dass durch Vermehrung der Anzahl der Moleküle des Antitoxins die Avidität gesteigert wird. Das wichtigste Ergebnis an dieser Versuchsreihe ist jedenfalls die Thatsache, dass ein Toxin-Antitoxingemisch innerhalb des Organismus gesprengt werden kann, so dass das Toxinmolekül nun wieder frei ist und aktionsfähig wird. Diese Thatsache ist um so wichtiger, als wir ja aus den im vorigen Abschnitte angeführten Bindungsversuchen wissen, dass das Toxin nicht nur allein zum Antitoxin, sondern auch zu gewissen Teilen lebender Zellen, den Rezeptoren, Avidität besitzt. Unter diesen Umständen ist es grundlegend wichtig, zu welchen Rezeptoren das Toxin die größere Avidität besitzt, ob zu den Gewebsrezeptoren oder zu den in dem Serum vorhandenen Rezeptoren, d. h. dem Antitoxin. Im allgemeinen muss man in dieser Hinsicht annehmen, dass die in dem Serum vorhandenen Rezeptoren, i. e. das Antitoxin, eine größere Avidität zum Toxin haben als die Gewebsrezeptoren. Denn nur so ist überhaupt die Schutzwirkung des Antitoxins gegenüber dem Toxin in vivo zu erklären.*) Indessen ist die Avidität der Gewebsrezeptoren durchaus keine unabänderliche Größe, sondern sie kann durch die verschiedenartigsten Einflüsse, besonders aber durch die Intoxikation mit dem betreffenden Toxin sehr gesteigert werden. Auf diese Steigerung der Empfindlichkeit der Gewebszellen gegenüber einem Toxin hat bereits v. Behring [128] bei der Schaffung des Begriffes der »Ueberempfindlichkeit« hingewiesen. v. Behring [117] hat diesen Punkt auch in neuester Zeit im Verein mit seinen Schülern, besonders Kitashima, eingehend bearbeitet und kommt zu folgendem Schlusse: »So paradox es klingt, nichtsdestoweniger kann ein Zweifel darüber nicht mehr existieren, dass die durch isopathische Tetanusgiftbehandlung hochimmun gewordenen Pferde eine histogene Ueberempfindlichkeit der auf das Tetanusgift reagierenden Organe besitzen.« Besonders klar geht die Thatsache, dass die Avidität der Gewebsrezeptoren gegenüber Toxin durch die Einwirkung der Toxine gesteigert werden kann, aus der Beobachtung von Kretz [129] hervor, die unter dem Namen des Kretzschen »paradoxen Phänomens« bekannt ist. Kretz zeigte, dass normale Tiere auf ein gewisses äquilibriertes Toxin-Antitoxingemisch nicht reagieren, während Tiere, die vorher mit diesem Toxin aktiv immunisiert worden waren, auf dieses gleiche Gemisch mit einer Reaktion antworten. Auch die zahlenmäßig gestützte Beobachtung von Salomonsen & Madsen (l. c.), dass bei einem diphtherieimmunisierten Pferde eine Toxinquantität, die durch das im Blutserum des Tieres vorhandene Antitoxin überreichlich hätte abgesättigt werden müssen, trotzdem eine Reaktion auslöste, spricht in demselben Sinne. Wenn wir uns diese Steigerungsfähigkeit der Gewebsavidität für ein Toxin im Vergleich zu der sich stets gleichbleibenden Avidität des im Serum befindlichen Antitoxins vor Augen halten, so werden uns die Befunde, dass Indivi-

*) Dass dieses keine durchgehende Regel ist, sondern hier sehr verschiedene und komplizierte Verhältnisse den einzelnen Toxinen gegenüber vorliegen können, geht aus der neuesten Arbeit von Kraus & Lipschütz [60] hervor. Diese Autoren haben an dem Beispiele verschiedener Bakterienhämolysine, Megatheriumlysin und Vibriolysin gezeigt, dass die Avidität der Organrezeptoren zu den betreffenden Toxinen größer ist, als die Avidität der in den Blutkörperchen enthaltenen Rezeptoren und der im Serum vorhandenen Antitoxine.

duen an einem Toxin sterben können, trotzdem sie das betreffende Antitoxin reichlich in ihrem Blute haben, nicht weiter wundernehmen, ein Punkt, auf den bereits WEIGERT [130] hingewiesen hat. Es ist deshalb nicht nötig, anlässlich solcher Befunde eine Mitwirkung des lebenden Organismus, i. e. seiner Zellen, bei der Wirkung der Antitoxine auf das Toxin anzunehmen, wie dies METSCHNIKOFF (l. c.) thut. Derartige Befunde, dass Tiere trotz hohen Antitoxingehaltes an der betreffenden Intoxikation zu Grunde gingen, sind von BRIEGER [131] bei einer tetanusimmunen Ziege, von v. BEHRING & KITASHIMA [11] bei einem diphtherieimmunisierten Pferde, u. a. m. veröffentlicht worden. Dagegen lehren diese Beobachtungen jedenfalls das mit Sicherheit, dass die Gewebsimmunität durchaus nicht parallel mit dem Gehalt des Blutserums an Antitoxin einhergeht. Freilich ist es bisher nicht gelungen, in sicherer Weise die Ursache für die eintretende Immunität des Gewebes gegenüber einem Toxin, abgesehen von der Wirkung der im Serum vorhandenen Antitoxine, zu ergründen. Nach der Seitenkettentheorie müssen wir uns dieses Vorkommnis so erklären, dass infolge der im Verlaufe des Immunisierungsprozesses langdauernden Einwirkung der Toxine auf die Zellen diese ihre einpassenden Rezeptoren verloren haben, also »Rezeptorenschwund« im Sinne EHRLICHS. Für das Eintreten eines solchen Vorkommnisses besitzen wir indessen nur die eine Beobachtung von KOSSEL [112], wonach die völlig von Serum befreiten Blutkörperchen von Kaninchen, die gegen Aalblut hoch immunisiert waren, sich gegenüber diesem Toxin widerstandsfähig erwiesen haben. Dagegen konnte JACOBY [132] dieses Factum bei den roten Blutkörperchen von Tieren, die gegen Ricin hoch immunisiert waren, nicht mit Sicherheit feststellen. Die soeben erwähnte Unabhängigkeit der Gewebsimmunität von dem Antitoxingehalt im Serum geht auch aus Beobachtungen hervor, wie sie VAILLARD [133] machte, dass man nämlich Kaninchen mit Tetanussporen gegen Tetanusgift aktiv immunisieren kann, ohne dass Antitoxin im Blute auftritt. Auch bei der Immunisierung von Pferden gegenüber Diphtheriegift sind ähnliche Beobachtungen gemacht worden.

Für den Mechanismus der Heilung mittels Antitoxins ist nun die schon eingangs dieses Kapitels erwähnte Thatsache grundlegend wichtig, dass die Verbindung des Toxins mit seiner Gegengruppe, also auch mit dem Rezeptor der lebenden Zelle, nach jeder Zeiteinheit immer fester wird. Denn unter »Heilung« mittels Antitoxins können wir nur den Vorgang einbegreifen, dass das bereits an die lebende Zelle gebundene Gift durch das Antitoxin noch neutralisiert wird. Dass thatsächlich die Bindung des Toxins an die lebende Zelle mit zunehmender Zeit sehr schnell eine festere wird, geht bereits aus den Versuchen von DÖNITZ [134] mit Sicherheit hervor. Es wird also das Antitoxin in vivo dann das Optimum seiner Wirkung erreichen, wie dies v. BEHRING [117] auseinandersetzt, wenn Toxin und Antitoxin ungefähr gleichzeitig direkt in die Blutbahn injiziert werden. Denn dann sind die optimalen Bedingungen für Resorption und für das gleichzeitige Zusammentreffen der beiden Komponenten im Blute gegeben. Diese Versuchsanordnung nähert sich in ihrer Wirkung beinahe der Mischung von Toxin und Antitoxin im Reagenzglase, bei der natürlich die direkteste und durch keinerlei Resorptionsunterschiede, Verdünnung durch Blut u. s. w., gestörte gegenseitige Einwirkung ermöglicht ist. Dagegen wächst die Dose Antitoxin, die zur Neutralisierung des Toxins nötig ist, bedeutend, wenn man die Injektion, zeitlich und örtlich getrennt voneinander, ausführt. Dies ist ja nach

dem bisher Auseinandergesetzten ohne weiteres klar. Im Einklang damit stellten schon die ersten Versuche von v. Behring & Wernicke[135] und v. Behring & Knorr[136] fest, dass mit jeder Zeiteinheit, die seit der Injektion und damit Bindung des Toxins verflossen ist, größere Quantitäten Antitoxins zur Heilung nötig sind. Die zur Heilung nötigen Mengen wachsen dann in geometrischer Progression, und die Möglichkeit, durch erhöhte Mengen überhaupt noch zu heilen, ist nur durch die oben erwähnte Erhöhung der Antitoxinavidität infolge Massenwirkung größerer Antitoxinmengen erklärlich. Zuletzt indessen kommt eine Grenze, sobald bei längerem Verweilen die Verbindung Toxin-Rezeptor zu fest geworden ist, bei der auch die größte Menge Antitoxins die haptophore Gruppe des Toxins nicht mehr an sich zu ziehen vermag, und damit ist dann eine Heilung mittels Antitoxins unmöglich. Es ist also die Zeit, innerhalb welcher ein Heilerfolg gegenüber einem Toxin möglich ist, vor allem abhängig davon, ob das Antitoxin noch das an die Zelle bereits verankerte Gift wieder abzuziehen und sich statt des Rezeptors an die haptophore Gruppe des Toxins zu setzen vermag. Bei dieser Analyse der antitoxischen Heilwirkung ist es klar, dass gegenüber den verschiedenen Toxinen große Verschiedenheiten der Heilerfolge mit Antitoxin bestehen müssen. Dies hat bereits Dönitz (l. c.) auf das genaueste gezeigt, indem seine experimentellen Heilerfolge bei tetanus- und diphtherievergifteten Tieren ganz verschiedene waren. Bei leichter Tetanusvergiftung konnte Dönitz die Tiere noch ca. 20 Stunden nach der Intoxikation retten, währenddem dieses bei Diphtherietieren, selbst wenn die Tiere nur mit der $1^1/_2$fach tödlichen Dosis vergiftet waren, nur mehr nach 6—8 Stunden gelang. Es ist dies ohne weiteres verständlich, wenn wir nach dem oben Gesagten bedenken, dass das Diphtherietoxin eine weit stärkere Bindungsavidität als das Tetanustoxin besitzt, dass also in der gleichen Zeit das Diphtherietoxin mit seinem zugehörigen Rezeptor in der lebenden Zelle eine weit festere Verbindung eingegangen ist als das andere Gift. Kraus & Lipschütz[60] konnten eine gleiche Verschiedenheit der Heilungsmöglichkeit für verschiedene Bakterienhämolysine nachweisen. Mit Recht sagen daher die genannten Autoren, dass für die Heilung mittels Antitoxins maßgebend sei die Avidität des Giftes und weiterhin die Toxizität, i. e. Wirkung auf die Zelle, also wie rasch die Zelle von der toxophoren Gruppe zerstört wird. Dass in der That bereits an die Zelle gebundene Toxine von nachträglich injiziertem Antitoxin noch neutralisiert werden können, zeigen außer den bereits erwähnten Versuchen von Dönitz & Heymans (l. c.) besonders überzeugend die in vitro angestellten Heilversuche an roten Blutkörperchen, welche mit Toxinen versetzt waren. — Wir nennen hier die Experimente von Madsen[79] am Tetanolysin, von Rehns[137] mit Ricin, von Kraus & Lipschütz (l. c.) an roten Blutkörperchen, die mit Vibriolysin, Staphylolysin und Tetanolysin vergiftet worden waren. Alle diese Versuche, die sogen. »Heilversuche im Reagenzglase«, demonstrieren, dass eine gewisse Zeit, nachdem das Toxin bereits an die roten Blutkörperchen gebunden worden war, es durch das betreffende Antitoxin den Blutkörperchen noch wieder entzogen werden kann, dass aber bald eine Grenze eintritt, bei der dies nicht mehr möglich ist. Demnach ist, wie wir schon ausgeführt haben, die Heilung mit Antitoxin ein Neutralisieren von Toxin, das bereits an die empfängliche Zelle gebunden ist, währenddem das Immunisieren mit Antitoxin ein Neutralisieren noch frei kreisender Toxinmoleküle darstellt. — Speziell für Diphtherie- und

Tetanustoxin sind die im Tierexperimente zur Heilung nötigen Mengen des Antitoxins sowie die Heilungsbedingungen vornehmlich durch v. BEHRING[117] und seine Schüler, KNORR[10], RANSOM[62] und KITASHIMA (s. bei v. BEHRING[117]) zahlenmäßig genau festgestellt worden.

Wenn wir somit den Schluss aus dem in diesem Kapitel Gesagten für die praktische antitoxische Serumtherapie ziehen, so ergiebt sich, dass man diese Therapie möglichst frühzeitig einleiten, das Antitoxin wegen der erwähnten Massenwirkung reichlich und zwar auf einmal, d. h. nicht verzettelt, verabreichen soll.

Eigenschaften und chemisches Verhalten der Antitoxine.

Die Haupteigenschaft der Antitoxine, ihre Spezifizität, wurde bereits eingangs erwähnt. Indessen müssen wir hier darauf hinweisen, dass im EHRLICHschen Sinne ein aktiver Stoff im Serum und damit auch ein Antitoxin nur dann streng spezifisch, d. h. nur auf eine einzige Substanz wirksam ist, wenn diese Substanz mit keiner anderen irgend welche gemeinsamen Rezeptoren besitzt. Haben dagegen zwei Gifte gemeinsame Rezeptoren, dann ist es möglich, dass ein Antitoxin auch auf beide eine Wirkung ausübt. Dies wird besonders dann der Fall sein, wenn es sich um Toxine handelt, die schon ihrer ganzen Wirkung nach sich nahestehen, wie z. B. Schlangen- und Skorpionengift. Unter diesen Umständen wird es uns nicht wundern, wenn das Schlangengift-Antitoxin auch auf das Skorpionengift eine gewisse Wirkung ausübt, wie dies CALMETTE & METSCHNIKOFF (l. c.) angeben. Auch Robin und Ricin verhalten sich derart. (EHRLICH, Wertbemessung etc. — Klin. Jahrb. 1897.) Wir wollen indessen nicht verfehlen hervorzuheben, dass ein derartiges Uebergreifen von Antitoxin auf ein andersartiges Toxin sehr selten ist und dass die meisten anderen Fälle, in denen dies beschrieben wurde, sich als nicht stichhaltig herausgestellt haben. Ueber den feineren Bau der Antitoxine wissen wir sehr wenig. Nach EHRLICH[138] müssen wir uns die Antitoxine als Rezeptoren erster Ordnung, d. h. nur mit einer haptophoren Gruppe begabt, vorstellen. WECHSBERG[139] nimmt an, dass das Diphtherieantitoxin entsprechend, wie wir dies von den Ambozeptoren und den Agglutininen wissen, aus einzelnen Partialantitoxinen sich zusammensetze. Die gleiche Ansicht haben auf Grund ihrer Versuche VOLK & LIPSCHÜTZ[80a] für das Staphylolysin resp. Antistaphylolysin. — Auch betreffs der chemischen Struktur der Antitoxine sind unsere positiven Kenntnisse äußerst gering, die chemische Natur der Antitoxine ist unbekannt. Es ist möglich, dass sie Eiweißstoffe sind, aber dies ist nicht sicher entschieden. Gegen diese Ansicht spricht, dass sie gegen Trypsin (s. u.) eine beträchtliche Widerstandskraft besitzen. Dagegen sind sie gegenüber der bei Säure verlaufenden Pepsinverdauung sehr empfindlich. Jedenfalls handelt es sich bei den Antitoxinen um sehr große Moleküle von kolloïdaler Beschaffenheit. Dies geht bereits daraus hervor, dass sie von engen Bakterienfiltern zurückgehalten werden (DI MARTINI[140] und COBBETT[141]). Die Antitoxine gehören zu den leicht zerstörbaren Substanzen, doch sind sie im allgemeinen widerstandsfähiger als die meisten Toxine, z. B. das Diphtherie- und Tetanustoxin. Durch Siedehitze wird ein Antitoxin sehr rasch zerstört, schon bei 60—70° tritt eine Schädigung ein. In vollständig trockenem Zustand dagegen vertragen Antitoxine nach CAMUS[142] eine halbstündige Erwärmung auf

110° und eine viertelstündige auf 140°. Gegen tiefe Temperaturen sind Antitoxine nicht empfindlich (Bujvid[143]). Direktes Licht und der Sauerstoff der Luft wirken zerstörend auf dieselben (Palmirski & Orlowski[144]). Müller[145] giebt an, dass gelbes und rotes Licht selbst bei monatelanger Einwirkung unschädlich, dagegen blaues und grünes Licht sehr schädlich seien. Ebenso wirken nach diesem Autor alle Gase bei längerer Einwirkung schädlich. Am konstantesten hält sich daher antitoxisches Serum, wenn es im Vacuum bei niederer Temperatur zur Trockene eingedampft ist und durch Phosphorsäureanhydrid vor Feuchtigkeit geschützt im Vacuum kühl und dunkel aufbewahrt wird. In dieser Art und Weise werden nach Ehrlich[146] die Standardsera für die staatliche Kontrolle konserviert. — Säuren, besonders Salzsäure, zerstören, wie schon erwähnt, sehr rasch.

Die Versuche zur chemischen Konzentrierung der Antitoxine im Serum und der Milch sind sehr zahlreich. Schon bald nach der Behringschen Entdeckung beschäftigte man sich mit dieser Frage. Was zunächst die Konzentrierung des Diphtherieantitoxins angeht, so gewannen Brieger & Ehrlich[21] trockene Antitoxinpräparate aus der Milch diphtherieimmuner Ziegen mittels Ammoniumsulfat-Fällung. Das Präparat war 400—600 mal so wirksam, als die Originalmilch, und enthielt 14 % Ammoniumsulfat. Verfasser[147] hat die Methode etwas modifiziert. Er stellt sich zunächst aus der diphtherieantitoxinhaltigen Milch eine klare Molke dar. Zu diesem Behufe wird die Milch mit ca. 20 ccm Normalsalzsäure per Liter versetzt, möglichst schnell durch Labferment im Brutschrank zum Gerinnen gebracht, und die Molke abfiltriert. Die noch trübe Molke wird nun kräftig mit Chloroform geschüttelt und dann die klare Flüssigkeit von dem Chloroformbodensatz dekantiert. Zu dieser klaren Molke werden nun 30—33 % Ammoniumsulfat hinzugesetzt, der entstehende Niederschlag auf Thon getrocknet, von dem auskrystallisierten Ammoniumsulfat getrennt und im Wasser gelöst. Aronson[147] verwendete zur Gewinnung festen Diphtherieantitoxins Aluminiumsulfat. Brieger & Boer[148] verwendeten Chlorkalium und Chlornatrium zum Ausfällen des Diphtherieantitoxins aus Serum. Ferner versuchten Brieger & Boer durch Fällung mit Schwermetallsalzen das Diphtherieantitoxin in konzentrierter fester Form zu gewinnen. Besonders Zinksalze erwiesen sich ihnen als geeignet. Sie wollen mit beiden Methoden eine quantitativ gute Ausbeute erhalten haben. Fast alle die bisher genannten Methoden beruhen im wesentlichen darauf, dass die im Serum oder in der Molke enthaltenen Eiweißkörper ausgefällt werden und dadurch das Antitoxin mit niederreißen. Eine eigentliche Isolierung des Antitoxins kommt bei diesen Methoden nicht zustande. Am meisten leistet in dieser Beziehung noch die zuletzt genannte, von Brieger & Boer angegebene Methode der Zinkverbindung. Freund & Sternberg[149] haben deshalb weiterhin versucht, das Diphtherieantitoxin von den anderen im Serum enthaltenen Stoffen möglichst zu isolieren. Das Serum wird zu 33 % seines Volumens mit 5 proz. Kalium-Alaunlösung versetzt. Es fallen dabei die Albumine aus, während das Antitoxin in der Lösung bleibt. Nach Abfiltrieren wird die Lösung dialysiert. Aus dem Dialysat werden die Globuline und mit diesen das Antitoxin durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat ausgeschieden und wieder mit halb gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen. Dann wird der Niederschlag dialysiert, im Vacuum eingeengt und filtriert. Nach Angabe der Autoren soll die Methode sehr gute Resultate ergeben. Astros & Rietsch[150] verdünnen das Serum auf das Fünffache, setzen so viel Chlornatrium und Chlorkalium zu, dass die Lösung 20 proz. wird, und lassen bei 33° unter Zusatz von 5 %

Phenol 24 Stunden stehen. Nach Angabe der Autoren soll die Methode quantitativ arbeiten. PRÖSCHER[151] will durch Trypsinverdauung das Antitoxin von den normalen im Serum vorkommenden Eiweißkörpern getrennt haben.

In neuester Zeit hat man die schon von BRIEGER & EHRLICH zur Isolierung des Diphtherieantitoxins vor Jahren verwendete Ammoniumsulfatfällung quantitativ nach den HOFMEISTERschen Methoden eingehend studiert. Besonders suchte man dabei die wissenschaftliche Frage zu lösen, ob das Antitoxin ein Eiweißkörper ist oder ob es an einen bestimmten Eiweißkörper des Blutes gebunden ist. Manche der bereits angeführten Arbeiten sprechen dagegen, dass das Antitoxin ein Eiweißkörper sei, so z. B. die Angabe von BRIEGER & BOER[148], dass das Antitoxin mit kohlensaurem Zink nur dann mitgerissen wird, wenn es vorher durch Zinksulfat gefällt war, nicht aber, wenn Zinkchlorid benutzt wurde; weiterhin der Nachweis von FREUND & STERNBERG (l. c.), dass durch Kaliumalaun, das alle Albumine herausfällt, das Antitoxin nicht mit ausgefällt wird; endlich die Angabe von PRÖSCHER, der durch Einwirkung des Trypsins ein Diphtheriantitoxin gewonnen haben will, das keinerlei Eiweißreaktion mehr zeigt. Indessen ist die Frage über die Eiweiß- oder Nichteiweißnatur des Diphtherieantitoxins noch nicht sicher entschieden. Wohl aber ist die andere Frage, an welche Eiweißkörper des Serums das Antitoxins gebunden ist, in sicherer Weise zu Gunsten der Globuline gelöst. Nachdem frühere Autoren BELFANTI & CARBONE[152], SMIRNOW[153], DIEUDONNÉ[154] widersprechende Angaben über das Mitfällen des Antitoxins mit den Globulinen gemacht hatten, wurde die Rolle der Globuline durch eine Arbeit von SENG[155] geklärt. SENG konnte zeigen, dass es im Heilserum ebenso wie im normalen Serum nach MARCUS[156] zwei Arten von Globulinen giebt, nämlich unlösliche Globuline, die durch Essigsäure, Kohlensäure, Verdünnung mit Wasser und Dialyse fällbar sind, während eine zweite Kategorie, die löslichen Globuline, nur durch die übrigen Globulinreagentien, besonders durch Ammonium- und Magnesiumsulfat gefällt werden. — Das Antitoxin ist ausschließlich an diese löslichen Globuline gebunden, so dass es also bei der Fällung durch Dialyse im Filtrat bleibt. Nach den Arbeiten von HOFMEISTER und seinen Schülern werden bekanntlich drei verschiedene Arten von Globulinen mittels fraktionierter Ausfällung von Ammoniumsulfat unterschieden, das Fibrinoglobulin, die Euglobuline und die Pseudoglobuline. Diese letzteren entsprechen den löslichen Globulinen von MARCUS & SENG. PICK[157] konnte nun nachweisen, dass man durch ca. ein Drittel Sättigung mit Ammoniumsulfat einen Teil der Globuline, die Fibrinoglobuline, ausfällen kann, ohne dass das Antitoxin mit ausfällt. Dieses letztere fällt erst aus bei einem Zusatz von 38 bis 46 % Ammoniumsulfats. Beim Immunserum, das vom Pferde stammt, war das Antitoxin an das Pseudoglobulin gebunden, bei dem von Ziegen an das Euglobulin.

Zur Konzentrierung des Tetanusantitoxins sind im allgemeinen dieselben Methoden verwendet worden, wie wir sie beim Diphtherieantitoxin kennen gelernt haben. BRIEGER & COHN[158] bedienten sich zur Konzentrierung des Tetanusantitoxins aus der Molke immuner Tiere des Zusatzes von 32 % Ammoniumsulfat. Der Niederschlag wird aufgelöst, mit basischem Bleiacetat gefällt und gewaschen. Filtrat und Waschwasser werden mit Ammoniumsulfat gesättigt und der Niederschlag durch Aufschlemmen in reinem Chloroform mechanisch von dem überschüssigen festen Ammoniumsulfat getrennt. Es ließ sich eine Konzentrierung auf das 300—400fache erzielen. PICK (l. c.) konnte für das Tetanusantitoxin, ebenso wie es für das Diphtherieantitoxin erwähnt wurde, zeigen, dass es an die Globuline gebunden ist und zwar im Pferdeserum ausschließlich an das Pseudoglobulin. Uebrigens haben bereits TIZZONI & CATTANI[159] beobachtet, dass das Tetanusantitoxin nur an die

durch festes Magnesiumsulfat gefällten Globuline gebunden ist. Das Tetanusantitoxin wird bei 68° zum größten Teil zerstört, Säuren wirken ebenfalls zerstörend, desgleichen stärkere Alkalien. Das Tetanusantitoxin dialysiert nicht. Die Versuche JACOBIS[160] über Isolierung und Konzentrierung des Antiricins mittels Aussalzens durch Ammoniumsulfat zeigten, dass das Antiricin in die Fraktion übergeht, die bei $^1/_4$—$^1/_3$ Sättigung mit Ammoniumsulfat ausfällt. Gegenüber Trypsin und in anderen Beziehungen verhält sich das Antiricin ebenso, wie wir es soeben vom Diphtherie- und Tetanusantitoxin kennen gelernt haben.

Es ist natürlich nicht möglich, hier eingehend alle chemischen Versuche über die Isolierung und Konzentrierung der Antitoxine aufzuführen. Für Spezialarbeiten auf diesem Gebiete sei auf das Werk von OPPENHEIMER[161] verwiesen, dem auch die in diesem Kapitel angegebenen Daten entnommen sind.

Vorkommen von Antitoxinen im Serum normaler Tiere.

Bereits oben wurde erwähnt, dass wir im normalen Serum verschiedener Tiere die mannigfaltigsten Antitoxine und Antifermente finden können. Diese Thatsache wurde schon an dieser Stelle als ein Beweis dafür angeführt, dass die Antitoxine nicht etwa Modifikationsprodukte der injizierten Gifte, sondern Produkte einer bestimmten und zwar bereits der normalen Zellthätigkeit sind. Die Erklärung gerade dieser normalen Vorgänge bildet einen der Hauptpunkte der EHRLICHschen Seitenkettentheorie. Denn EHRLICH[138] nimmt ja an, dass die Rezeptoren für den Haushalt des Organismus überhaupt eine viel allgemeinere Bedeutung haben als nur die Verankerung bestimmter Toxine. Er glaubt, dass sie der allgemeinen Zellernährung dienen und dass nur zufällig einmal gewisse Bakterientoxine auf einen solchen Rezeptor einpassen und damit für die Zelle giftig werden. Von diesem Gedankengang ausgehend würde es also nichts Ueberraschendes bieten, dass solche Rezeptoren, d. h. Antitoxine, auch unter anderen Umständen, als nur unter der Einwirkung der Toxine, von den Zellen abgespalten werden und im Serum auftreten. Zum ersten Male wurde das Auftreten von Antitoxinen im normalen Serum vom Verfasser[33] nachgewiesen. Es wurde damals gezeigt, dass im Blutserum bei ca. 60 % Kindern und 85 % aller erwachsenen Menschen, so dass wir wohl sagen können, bei allen normalen Erwachsenen, auch ohne dass sie nachweisbar Diphtherie überstanden haben, Diphtherieantitoxin im Serum vorhanden ist. Dieser Befund wurde von ABEL[162], FISCHEL & WUNSCHHEIM[163], ORLOWSKI[164] u. a. m. bestätigt. Entsprechend der Thatsache, dass die im Serum vorhandenen Antitoxine auch in die Milch übergehen, konnte bei einem entsprechenden Prozentsatz normaler Frauen in der Milch Antitoxin nachgewiesen werden. Auch im Blutserum von ca. 30 % der untersuchten Pferde konnten MEADE BOLTON & COBBETT[165] beträchtliche Mengen von Diphtherieantitoxin auffinden. EHRLICH[166] fand, dass das normale Pferdeserum ein Antitoxin gegenüber dem Tetanolysin enthält. KRAUS[167] konnte diesen Befund dahin erweitern, dass im normalen Pferdeserum Antitoxine gegenüber einer Reihe von Bakterienhämolysinen vorkommen. NEISSER & WECHSBERG[80] fanden im normalen menschlichen Serum ein Antitoxin gegenüber dem Staphylolysin, KRAUS[86] in neuerer Zeit im normalen Serum von Ziegen und Pferden ein Antitoxin gegenüber dem

Lysin des Vibrio Naskin. Auch gegenüber Fermenten wurden im normalen Blutserum Antifermente nachgewiesen. So zeigte LANDSTEINER[168] dass im normalen Kaninchen-, Meerschweinchen-, Rinderserum ein Antitrypsin vorkommt, MORGENROTH[169] das Vorhandensein eines Antifermentes gegenüber Lab und Cynarase im normalen Ziegen- und Pferdeserum.

NEISSER[170] bewies, dass, wenn ein normales Serum gleichzeitig auf verschiedene Toxine neutralisierend wirkt, in einem solchen Serum eine Reihe spezifisch wirkender einzelner Antitoxine nebeneinander vorhanden ist. Ob die in vitro sich geltend machende antitoxische Wirkung der normalen Galle gegenüber Schlangengift (CALMETTE[171]) als eine echte antitoxische aufzufassen ist, oder ob nicht vielmehr die Galle das Schlangengift direkt zerstört, ist noch nicht sicher entschieden. Dasselbe gilt für die antitoxische Funktion des Nebennierenextraktes gegenüber dem gleichen Gifte, wie dies MYERS[172] beschreibt. Bei diesem kommt vielleicht die gefäßverengernde und resorptionsbehindernde Wirkung des Nebennierenextraktes hinzu. Dagegen konnten KRAUS & LIPSCHÜTZ[60] in den Organen normaler Tiere echte, lösliche Antitoxine gegenüber Bakteriolysinen nachweisen.

Was das Auftreten von Antitoxinen nach spontanem Ueberstehen gewisser Infektionen betrifft, so konnten solche nur bei Diphtherie-Rekonvaleszenten in sicherer Weise nachgewiesen werden (KLEMENSIEWICZ & ESCHERICH[173], fernerhin ABEL[163] und ORLOWSKI[164]). Indessen verliert der Befund von Diphtherieantitoxin bei Diphtherie-Rekonvaleszenten deshalb an Wert, weil, wie wir soeben sahen, bereits die größte Anzahl der normalen Kinder Diphtherieantitoxin in ihrem Serum besitzen. Bei Tetanus-Rekonvaleszenten konnte überhaupt bisher mit Sicherheit das Auftreten von Antitoxin nach spontanem Ueberstehen der Krankheit nicht nachgewiesen werden.

Wenden wir uns nunmehr der Frage zu, woher die normalerweise im Serum vorkommenden Antitoxine stammen, so ist es klar, dass ihre Quelle nur die Organe sein können, dass sie also von diesen in das Serum abgegeben werden. Ein experimenteller Beweis für diese Ansicht liegt aber nur seitens KRAUS & LIPSCHÜTZ[60] vor, die nachweisen konnten, dass in den Extrakten von normalen Organen sich die Antitoxine gegenüber gewissen Bakteriolysinen reichlicher finden als im Blutserum.

Die Frage, ob die im normalen Serum vorkommenden Antitoxine von den immunisatorisch gewonnenen verschieden sind, ist bisher nur wenig bearbeitet worden. Nur KRAUS[86] konnte nachweisen, dass das im normalen Ziegen- oder Pferdeserum vorkommende Antitoxin gegenüber dem Vibriolysin, dieses nicht sofort, sondern erst, nachdem es eine Stunde lang bei 37° auf das Toxin eingewirkt hatte, zu binden und zu neutralisieren vermag. Im Gegensatze dazu wirkt nach KRAUS das durch Immunisierung gewonnene Antivibriolysin sofort. Es besitzt demnach das immunisatorisch gewonnene Antitoxin, aber, wie gesagt, nur in diesem speziellen Falle, eine stärkere Avidität zu dem Gift als das im normalen Serum vorkommende Antitoxin. Das Immunantitoxin kann sich abschwächen und gewinnt dann den Typus des im normalen Serum vorhandenen Antivibriolysins. — Ich selbst habe Versuche darüber angestellt, die ich wegen ihres negativen Ausganges nicht publizierte, ob sich das im normalen Serum des Menschen vorkommende Diphtherieantitoxin von dem immunisatorisch gewonnenen in irgend einer Weise unterscheidet. Ich strebte die Lösung dieser Frage auf zweierlei Weise

an. — Erstlich, indem ich versuchte, durch Injektion normalen, antitoxinhaltigen Menschenserums beim Meerschweinchen ein Anti-Antitoxin zu erzeugen und nun zu sehen, ob dieses Anti-Antitoxin dann sowohl das normale wie das immunisatorisch gewonnene Antitoxin zu neutralisieren vermag. Indessen ist mir die Gewinnung eines Anti-Antitoxins entsprechend den oben angeführten Versuchen von Kraus & Eisenberg nicht gelungen. Weiterhin versuchte ich, ob vielleicht die Wirkung des normalen Diphtherieantitoxins eine qualitativ andere sei wie die des immunisatorisch gewonnenen. Es war denkbar, dass das im normalen Serum sich findende Diphtherieantitoxin nichts weiter als eine im Serum vorhandene fermentartige Substanz sei, die vielleicht die toxophore Gruppe des Diphtheriegiftes zerstört. Etwas Aehnliches ist von einem französischen Autor betreffs der antitoxischen Wirkung des Saftes einer Schnecke beschrieben worden. Indessen konnte ich durch partielle Absättigung von Diphtherietoxin mit normalem Menschenserum und nachträglicher Hinzufügung von immunisatorisch gewonnenen Diphtherieantitoxin nachweisen, dass die beiden Antitoxine in ihrer Wirkung sich quantitativ summieren, so dass also die Wirkung qualitativ die gleiche zu sein scheint. Auch die Zerstörungstemperatur der antitoxischen Wirkung des normalen und des Diphtherie-Immunserums ist die gleiche. Es lassen sich demnach bisher keine Unterschiede zwischen dem im normalen und im Immunserum vorkommenden Diphtherieantitoxin auffinden.

Verweilen der Antitoxine im Organismus.

Die Ausscheidung der Antitoxine, die ja im Hinblick auf die Dauer der passiven Immunität praktisch sehr wichtig ist, wurde von vornherein eingehend studiert. Schon Knorr (s. v. Behring[117], S. 1055) beschäftigte sich bei dem Tetanusantitoxin mit dieser Frage. Er konnte zeigen, dass von einer bestimmten injizierten Menge Tetanusantitoxins nach sechs Tagen nur mehr $^1/_3$, nach 19 Tagen nur mehr $^1/_{1000000}$ und nach 21 Tagen überhaupt nichts mehr im Organismus nachzuweisen war. Auch Tizzoni & Cattani kommen zu dem Schlusse, dass das Tetanusantitoxin sehr rasch aus der Blutbahn und aus dem Organismus verschwindet. Ebenso geben Vagedes[175] und Nocard[176] an, dass das Tetanusantitoxin höchstens vier Wochen im Organismus aufzufinden ist. Zu ganz ähnlichen Resultaten kamen die Autoren, welche über die Ausscheidung des Diphtherieantitoxins arbeiteten. Nach Passini[177] ist das Diphtherieantitoxin bei Menschen und Tieren bereits nach 11—12 Tagen nicht mehr nachzuweisen. Bomstein[178] stellte in Betreff dieser Frage quantitative Untersuchungen an Hunden und Meerschweinchen an. Er konnte nach 24 Stunden nur mehr die Hälfte, nach 15—18 Tagen überhaupt nichts mehr vom Antitoxin finden. Uebereinstimmende Resultate erhielt E. Müller[179] mit Diphtherieserum am Menschen. Kraus & Joachim[180] zeigten durch sorgfältige Untersuchungen an Kaninchen, dass bereits nach einer Stunde große Verluste von Diphtherieantitoxin im Serum zu verzeichnen sind. Dabei walten nach diesen Autoren bedeutende individuelle und nach den Untersuchungen von v. Behring[117] (S. 1059) auch bedeutende Unterschiede nach der Species der Tiere vor. Im allgemeinen lässt sich das Gesetz aufstellen, dass sehr bald nach der Injektion eine starke Einbuße in dem berechneten Antitoxingehalt eintritt und dass dann die Ausscheidung, allmählich langsamer abfallend, vor-

schreitet, bis sich nichts mehr nachweisen lässt. — Fragen wir uns, auf welche Weise dieses rasche Verschwinden der in das Blut injizierten Antitoxine aus dem Blutgefäßsystem zustande kommt, so müssen wir hier in erster Linie an eine Ausscheidung durch die Exkretionsorgane denken. In der That konnten bereits VAGEDES (l. c.) und v. BEHRING & KITASHIMA[117] zeigen, dass sich bei Mensch und Tier, denen wir Antitoxin injizieren, dasselbe sehr bald im Urin und Darminhalt nachweisen lässt. Indessen ist die dortselbst aufzufindende Menge doch nicht so groß, als dass diese Ausscheidung allein uns das so rasche Verschwinden des Antitoxins völlig erklären könnte. — Vielmehr müssen wir noch daran denken, dass ein Teil des Antitoxins direkt verbrannt und vor allem auch in den Organen zurückgehalten resp. gebunden wird. Dieser letzteren Ansicht ist besonders R. PFEIFFER. PFEIFFER & FRIEDBERGER[181] konnten nämlich zeigen, dass man durch Injektion von Choleraimmunserum, das von Ziegen stammte, bei Kaninchen einen Antiimmunkörper erzielen kann, dass also das von einer fremden Tierspecies herrührende Immunserum an gewisse Organe verankert und zur Bereitung eines Antiimmunserums verarbeitet wird. Dementsprechend könnte man annehmen, dass etwas derartiges auch für die Antitoxine gilt, dass also ein Teil des von einer fremden Tierspecies stammenden Antitoxins sofort nach der Injektion an gewisse Zellen gebunden wird und so ein Anti-Antitoxin entsteht. In der That würden für diese Ansicht die Experimente von v. BEHRING[117] und RANSOM[182] und KITASHIMA[183] sprechen. Diese Autoren konnten zeigen, dass, wenn man normalen Pferden ihr homologes Tetanusantitoxin, also tetanusantitoxisches Pferdeserum injiziert, die Antitoxine sich dann sehr lange, bis zu 80 Tagen, nachweisen lassen, fast so lange, wie Antitoxin bei einem Pferde, das aktiv immunisiert wurde.

Auch die Erfahrungen von KOLLE[186] und TURNER über die lange Dauer des Schutzes gegen Rinderpest bei Rindern, die mit Rinderimmunserum, also mit homologen Immunserum geimpft wurden, würden dafür zu verwerten sein. Indessen zeigen die Versuche von JÖRGENSEN & MADSEN[184] sowie die Arbeit von SCHÜTZE[185], dass dieses längere Verweilen von homologem Immunserum im Organismus nicht für alle Tierarten und für alle Sera zutrifft. Wir sind also nicht berechtigt, den Befund von v. BEHRING und seinen Schülern mit Tetanusantitoxin an Pferden für alle Antitoxine und alle Tierarten und besonders den Menschen ohne weiteres zu verallgemeinern. Allerdings geht aus allen Arbeiten übereinstimmend hervor, dass das homologe Antitoxin sich länger im Organismus hält als das heterologe. Dass aber insbesondere beim Diphtherieantitoxin das rasche Verschwinden aus der Blutbahn nicht etwa darauf beruht, dass das von einer fremden Species, also gewöhnlich von Pferden stammende Antitoxin in den Organen etwa zwecks Bildung von Anti-Antitoxin verankert wird, konnten KRAUS & EISENBERG[83] und neuerdings nochmals in ausführlicherer Weise KRAUS & JOACHIM[180] nachweisen. In beiden Arbeiten kommen die Autoren auf Grund ihrer Versuche zu dem Schlusse, dass weder im Serum der mit heterologem Diphtherieantitoxin vorbehandelten Tiere noch in deren Organen irgend welche Anzeichen sich finden, welche auf die Bildung von Anti-Antitoxin, also im Sinne der oben erwähnten PFEIFFER-FRIEDBERGERschen Antiimmunkörper hindeuten. Wir müssen daher sagen, dass die Frage nach den Ursachen und den Wegen des raschen Verschwindens der Antitoxine aus der Blutbahn nach Seruminjektion noch nicht endgiltig geklärt ist.

Die wichtigsten der bis jetzt dargestellten Antitoxine.

a) Antitoxine gegenüber Bakterientoxinen.

Diphtherieantitoxin (E. v. Behring, Deutsche med. Woch., 1890).
Tetanusantitoxin (E. v. Behring, ebd.).
Botulismusantitoxin (Kempner, Zeitschr. f. Hyg., 1897).
Pyocyaneusantitoxin (Verfasser, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 22).
Rauschbrandantitoxin (Grassberger & Schattenfroh, Wien, Franz Deuticke, 1904).
Antileukocidin (Denys & van de Velde, l. c.).
Antilysine gegenüber Bakterienhämolysinen (Denys & van de Velde, Ehrlich, Madsen, Neisser & Wechsberg, Kraus u. a., l. c.).

b) Antitoxine gegenüber tierischen Toxinen.

Antivenin (Schlangengiftantitoxin) (Phisalix & Bertrand, Calmette, l. c.; Fraser, Brit. med. Journ., 1895).
Antiskorpionengift (Calmette, l. c.).
Antispinnengift (Antiarachnolysin; Sachs, Hofm. Beitr., 1902).
Antifischgift (Litterat. s. b. Briot, Journ. de physiol. path., 1903).
Antiaalgift (Antiichthyotoxin; Camus & Gley, Compt. rend. acad., 126, 1898 u. H. Kossel, Berl. kl. Woch., 1898).
Antisalamandergift (Phisalix, C. r. soc. biol., 49, 1897).
Antikrötengift (Antiphrynolysin; Pröscher, Hofm. Beitr., 1901).
Antitoxin gegenüber Wespengift.

c) Antitoxine gegenüber Pflanzentoxinen.

Antiricin (Ehrlich, Deutsche med. Woch., 1891).
Antiabrin (Ehrlich, ebd.).
Antirobin (Ehrlich, ebd.).
Antikrotin (Morgenroth, s. b. Ehrlich, Verh. Char.-Ges., 1898).
Pollenantitoxin gegen Heufieber (Dunbar, Zur Ursache u. spez. Heilung des Heufiebers, München u. Berlin, R. Oldenbourg, 1903).

d) Antifermente.

Antilab (Morgenroth, l. c., Briot, l. c.).
Antipepsin (Sachs, Fortschr. der Med., 1902).
Antitrypsin (Achalme, Ann. Past. 15, 1901).
Antifibrinferment (Bordet & Gengou, Ann. Past., 1901).
Antiurease (Moll, Hofm. Beitr., 1902).
Antilaccase (Gessard, C. r. soc. biol. 1903).
Antityrosinase (Gessard, Ann. Past., 1901).
Anticynarase (Morgenroth, Centralbl. f. Bakt., 27, 1900).
Antisteapsin (Schütze, Deutsche med. Woch., 1904).
Antifermente gegen Fermente in Bakterienkulturen (v. Dungern, l. c.).

Dass auch die Präzipitine (Kraus, Wien. klin. Woch., 1897, und Tchistowitch, Bordet, Ann. Past., 1899), sowie die Antiagglutinine (Bordet, ibd.), Antiambozeptoren (Bordet, Ehrlich), Antikomplemente (dieselben) eigentlich zu den Antitoxinen zu rechnen sind, ist bereits oben erwähnt. Vergl. diese Substanzen bei den Kap. Präzipitine, Baktericide Sera und Agglutination.

Litteratur.

[1] EMMERICH & LÖW, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31. — [2] RANSOM, Deutsche med. Woch., 1895. — [3] METSCHNIKOFF, ROUX & SALIMBENI, Ann. Past., 1896. — [4] A. WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1896. — [5] Ders., Deutsche med. Woch., 1902. — [6] LUBOWSKI, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35. — [7] SCHWONER, Wiener klin. Woch., 1902. — [7a] LIPSTEIN, Centralbl. f. Bakt., (Origin.), 1903. — [8] EHRLICH, Deutsche med. Woch., 1891. — [9] C. FRÄNKEL, Berl. klin. Woch., 1890. — [10] KNORR, Experimentelle Untersuchungen über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus u. s. w. Habilitationsschrift, Marburg 1895. — [11] v. BEHRING & KITASHIMA, Berl. klin. Woch., 1901. — [12] v. BEHRING & KITASATO, Deutsche med. Woch., 1890. — [13] ROUX & MARTIN, Ann. Past., 1894. — [14] v. BEHRING, Allgem. Therapie der Infektionskrankheiten, S. 1093. — [15] SALOMONSEN & MADSEN, Ann. Past., 1897. [16] BABES, Bull. de l'acad. med., 1895. — [17] PAWLOWSKY & MAKSOUTOW, Ztschr. f. Hyg., 1896. — [18] NIKANOROFF, Sur la préparation etc. St. Petersbourg 1897. Cit. n. METSCHNIKOFF, Traité de l'immunité. Paris, Masson & Cie., 1901. — [19] KRETZ, Ztschr. f. Heilk., 1901. — [20] METSCHNIKOFF, Traité de l'immunité. Paris 1901. — [21] BRIEGER & EHRLICH, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13. — [22] COBBETT, Centralbl. f. Bakt., 1898. — [23] VAILLARD & ROUX, Ann. Past., 1893. — [24] v. BEHRING, Blutserum-Therapie II. Leipzig, Verlag von Thieme. — [25] EHRLICH, Ztschr. f. Hyg., 1892. — [26] EHRLICH & WASSERMANN, ebd., 1894. — [27] F. KLEMPERER, Arch. f. exper. Pathol., 1893. — [28] VAILLARD, Ann. Past., 1892. — [29] BUCHNER, Münch., med. Woch., 1893. — [30] EHRLICH, Die Schutzstoffe des Blutes. Deutsche med. Woch., 1901. — [31] KNORR, Münch. med. Woch., 1898. — [31a] KOLLE, Centralbl. f. Bakt., 1896. — [32] EHRLICH, Deutsche med. Woch., 1891. — [33] A. WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg., 1895, Bd. 19. — [34] COBBETT, Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26. — [35] v. DUNGERN, Ztschr. f. allg. Physiol., Bd. 1, 1901. — [36] BEHRING & KNORR, Ztschr. f. Hyg., 1893. — [37] EHRLICH, Münch. med. Woch., 1903, Nr. 33, 34. — [38] A. WASSERMANN, Ztsch. f. Hyg., Bd. 22, 1896, u. Verhdlg. des internat. Congr. f. Hygiene zu Brüssel 1903. — [39] BORDET, Verhdlg. des internat. Congr. f. Hygiene u. Demographie, Brüssel 1903. — [40] SALOMONSEN & MADSEN, Ann. Past., 1898. — [41] Dies., Compt. rend. de l'acad. des scienc., 1898. — [42] POHL, cit. nach EHRLICH, Ges. Arb. z. Immun.-Forsch. Berlin, Hirschwald, 1904. — [43] HIRSCHLAFF, Berl. klin. Woch., 1902. — [44] BASHFORD, Arch. internat. de pharmacodynamie, t. 8 et 9. — [45] MORGENROTH, Berl. klin. Woch., 1903. — [46] EHRLICH, Leydens Festschrift zu v. Leydens 70. Geburtstag. Berlin, Hirschwald, 1902. — [47] OVERTON, Studien über die Narkose, 1901. — [48] EHRLICH, die Wertbemessung des Diphtherie-Serums. Klin. Jahrbuch, 1897. — [48a] WEIGERT, Deutsche med. Woch., 1896. — [49] GRUBER, Münch. med. Woch., 1901. — [50] PALTAUF, Wiener klin. Woch., 1901. — [51] LANDSTEINER, Münch. med. Woch., 1903. — [52] PFEIFFER & MARX, Deutsche med. Woch., 1898. — [53] WASSERMANN, Berl. klin. Woch., 1898. — [54] RÖMER, Arch. f. Ophthalmologie, 1901. — [55] DÖNITZ, Deutsche med. Woch., 1897. — [56] BOMSTEIN, Centralbl. f. Bakt,, 1898 — [57] CROLY, Arch. internat. de pharmacodynamie. Bd. III. — [58] HEYMANS, Bull. acad. royale Belgique, 1898. — [59] DÉCROLY & ROUSSE, Arch. internat. de pharmacodynamie, 1899. — [60] KRAUS & LIPSCHÜTZ, Wiener klin. Woch., 1903 u. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904. — [61] HEYMANS & MASSOIN, Arch. internat. de pharmacodynamie, 1901. — [62] RANSOM, cit. nach BEHRING, Deutsche med. Woch., 1898. — [63] WASSERMANN & TAKAKI, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. I. — [64] METSCHNIKOFF, Ann. Past., 1898. — [65] MARIE, ibid. — [66] BLUMENTHAL, Deutsche med. Woch., 1898. — [67] MILCHNER, ebd. — [68] DANYSCZ, Ann. Past., 1899. — [69] ZUPNIK, Prager med. Woch., 1899. — [70] MARX, Ztschr. f. Hyg. u. Inf. 1902. — [71] DÖNITZ, Deutsche Klinik im 20. Jahrhundert, 1903. — [72] STUDENSKY, Ann. Past., 1899. — [73] KEMPNER & SCHEPILEWSKY, Z. f. Hyg. u. Inf., 1898. — [74] FLECHSNER & NOGUCHI, Journ. of exper. med., 1902. — [75] v. BEHRING, Allg. Therapie der Infektionskr., Teil I, S. 1033. — [75a] DANYSCZ, Ann. Past., 1899. — [76] RANSOM, Z. f. physiol. Chem., 1901, Bd. 31. — [77] ROUX & BORREL, Ann. Past., 1898. — [78] EHRLICH & MORGENROTH, B. klin. Woch., 1899. — [79] MADSEN, Z. f. Hyg. u. Inf., 1899, Bd. 32. — [80] NEISSER & WECHSBERG, ebd., 1901, Bd. 36. — [80a] VOLK & LIPSCHÜTZ, Wiener klin. Woch., 1903, Nr. 50. — [81] SACHS, Centralbl. f. Bakt., 1903. — [82] JACOBY, Hofm. Beitr., 1903. — [83] KRAUS & EISENBERG, Centralbl. f. Bakt., 1902. — [84] FORD, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902. — [85] GRUBER, Münch. med. Woch., 1901. — [86] KRAUS, Centralbl f. Bakt., 1903, Bd. 34. — [87] H. MEYER, Festschr. f. Jaffé, Braunschweig, 1901. — [88] EHRLICH, Klin. Jahrb., 1897. — [89] JACOBY, Hofm. Beitr., 1902. — [90] ARRHENIUS & MADSEN, Ztschr. f. physiol. Chemie 1903. — [91] MYERS, Journ. of pathologie, 1900. — [92] FLECHSNER, Univ. of Pennsylv. med. Bull., 1902. — [93] EHRLICH & MORGENROTH, Berl. klin. Woch., 1901. — [95] VOLK & EISENBERG, Wiener klin. Woch., 1901. — [95] A. WASSERMANN, Ztschr.

f. Hyg., 1902. — [96] Korschun, Ztschr. f. physiol. Chemie, 1903. — [97] Morgenroth, Arch. internat. de pharmacodynamie. 1900. — [98] Courmont & Doyon, Compt. rend. de la soc. de biologie, 1893. — [99] Gruber & v. Pirquet, Münch. med. Woch., 1903. — [100] Ehrlich & Morgenroth, Emmerich-Fröhlich'sche Anleitung zur hygienischen Untersuchung. München, 1902. — [101] Strong, cit. nach Wassermann, Verhandlungen des internationalen Congresses f. Hygiene, zu Brüssel, 1903. — [102] v. Dungern, Die Antikörper, Jena, G. Fischer, 1903. — [103] Bruck, Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr., 1904. — [104] Calmette, Ann. Past., 1895. — [105] Buchner, Deutsche med. Woch., 1894. — [106] Roux & Vaillard, Ann. Past., 1894. — [107] Aronsohn, Berl. klin. Woch., 1894. — [108] Ehrlich, Fortschr. d. Med., 1897. — [109] Denys & van de Velde, La cellule, 1896. — [110] Bail, Arch. f. Hyg., 1897. — [111] Camus & Gley, Arch. internat. de pharmacodynamie, 1899. — [112] Kossel, Berl. klin. Woch., 1898. — [113] Kanthak, Journ. of. physiol., 1893. — [114] Steffens & Myers, Proc. pathol. Soc. Lancet, 1898. — [115] v. Dungern, Münch. med. Woch., 1898. — [116] Lang, Heymans & Massoin, Arch. internat. de pharmacodynamie, 1896. — [117] Behring, Allg. Therapie der Infektionskrankheiten, 1899. — [118] Knorr, Fortschr. d. Med., 1897. — [119] Martin & Cherry, Proc. of Royal Soc., 1898. — [120] Cobbett & Kanthak, Centralbl. f. Bakt., 1898. — [121] Bordet, Ann. Past., 1903. — [122] Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., 1903. — [123] Danyscz, Ann. Past., 1902. — [124] Arrhenius & Madsen, Ztschr. f. physiol. Chemie, 1903 u. 1904. — [125] Ehrlich, Ueber die Giftkomponenten des Diphtherietoxins. Berl. klin. Woch., 1903. — [126] v. Dungern, Deutsche med. Woch., 1904. — [127] Kretz, Ztschr. f. Heilk., 1901. — [127a] A. Wassermann, Ztschr. f. Hyg. Bd. 37, 1901. — [128] v. Behring, Deutsche med. Woch., 1893. — [129] Kretz, Ztschr. f. Heilk., 1902. — [130] Weigert, Ergebnisse der allgem. Pathologie, 1897, 4. Jahrg. — [131] Brieger, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1895. — [132] Jacoby, Hofmeisters Beiträge, 1902. — [133] Vaillard, Compt. rend. de soc. de biol., 1893. — [134] Dönitz, Arch. de pharmacodynamie, 1899. u. Deutsche med. Woch., 1897. — [135] v. Behring & Wernicke, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12. — [136] v. Behring & Knorr, ebd., Bd. 13. — [137] Rehns, Compt. rend. de la soc. de biol., 1902. — [138] Ehrlich, Schlussbetrachtungen in Nothnagels speciell. Pathol. u. Ther. Wien, 1901. — [139] Wechsberg, Centralbl. f. Bakt., 1903. — [140] di Martini, ebd., 1898. — [141] Cobbett, ebd. — [142] Camus, Compt. rend. de la soc. de biol., 1898. — [143] Bujvid, Centralbl. f. Bakt., 1897. — [144] Palmirski & Orlowski, ref. im Centralbl. f. Bakt., Bd. 19. — [145] Müller, Centralbl. f. Bakt., 1898. — [146] Ehrlich, Die Wertbemessung des Diphtherie-Heilserums, Jena. — [147] Wassermann, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18. — [148] Brieger & Boer, ebd., Bd. 21. — [149] Freund & Sternberg, ebd., 1899. — [150] Astros & Rietsch, Compt. rend. de la soc. de biol., 1900. — [151] Pröscher, Patent. Anmeldung 20. VI., 1902. — [152] Belfanti & Carbone, ref. im Centralbl. f. Bakt., 1898. — [153] Smirnow, Arch. des scienc. biol., St. Petersbourg, 1895. — [154] Dieudonné, Arb. aus dem Kais. Ges.-Amt, 1897, Bd. 13. — [155] Seng, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1899. — [156] Marcus, Ztschr. f. physiol. Chemie, 1899. — [157] Pick, Hofmeisters Beiträge, 1902. — [158] Brieger & Cohn, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1893. — [159] Tizzoni & Cattani, Centralbl. f. Bakt., 1891. — [160] Jacoby, Hofmeisters Beiträge, 1902. — [161] Oppenheimer, Toxine u. Antitoxine. Jena, Verlag von Gustav Fischer., 1903. — [162] Abel, Deutsche med. Woch., 1894. — [163] Fischel & Wunschheim, Prager med. Woch., 1895. — [164] Orlowski, Deutsche med. Woch., 1895. — [165] Mead Bolton & Cobbett, Centralbl. f. Bakt., 1899. — [166] Ehrlich, Berl. klin. Woch., 1898. — [167] Kraus, Wiener klin. Woch., 1900. — [168] Landsteiner, Centralbl. f. Bakt., 1899. — [169] Morgenroth, ebd., Bd. 26, 27. — [170] Neisser, Deutsche med. Woch., 1900. — [171] Calmette, Ann. Past., 1898. — [172] Myers, Lancet, 1898. — [173] Klemensiewicz & Escherich, Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 13. — [174] Tizzoni & Cattani, Berl. klin Woch., 1893. — [175] Vagedes, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20. — [176] Nocard, Journ. de connaiss. méd., 1896. — [177] Passini, Wiener klin. Woch., 1896. — [178] Bomstein, Centralbl. f. Bakt., 1897. — [179] E. Müller, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 44. — [180] Kraus & Joachim, Wiener klin. Woch., 1903. — [181] Pfeiffer & Friedberger, Berl. klin. Woch., 1902 u. Centralbl. f. Bakt., 1903. — [182] Ransom, Journ. of pathol. and bakteriol., 1899. — [183] Kitashima, Berl. klin. Woch., 1901. — [184] Jörgensen & Madsen, Kopenhagen 1902. Karl Julius Salomonsen. — [185] Schütze, Festschr. zu Ehren Robert Kochs. Jena, Gustav Fischer, 1904. — [186] Kolle & Turner, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1899. — [187] Danyscz, Ann. Past., t. 16, 1902. — [188] Dönitz, Deutsche Klinik zu Beginn u. s. w. Urban & Schwarzenberg, 1903.

IX.

Die baktericiden Sera.

Von

Dr. E. Friedberger,
Privatdozent in Königsberg i. Pr.

Mit 4 Figuren im Text.

Obwohl, wie des näheren gezeigt werden wird, die baktericide Fähigkeit des normalen Organismus nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse im wesentlichen auf die gleichen Ursachen zurückzuführen ist wie die des immunsierten, so dürfte immerhin eine getrennte Behandlung dieser beiden Formen der baktericiden Immunität schon mit Rücksicht auf die historische Entwicklung und die Uebersichtlichkeit der Darstellung angebracht sein.

Die Baktericidie des Normalserums.

Sowohl für die natürliche wie für die künstlich erworbene spezifische Immunität stehen zwei Theorieen zur Erklärung des Phänomens der Bakterienvernichtung fast von Anbeginn der Forschung im Vordergrund des Interesses; es sind das die Phagocytentheorie von Metschnikoff, die die natürliche Widerstandskraft des Organismus gegenüber gewissen Infektionskrankheiten auf die aktive Thätigkeit der Leukocyten zurückführt, dem Körper also eine dynamische Rolle bei der Keimvernichtungzu schreibt, und andererseits die humorale Theorie, nach der bestimmten Stoffen der Körpersäfte die Aufgabe der Bakterienvernichtung zufällt, die also dem infizierten Organismus wenigstens bis zu gewissem Grade eine statische Rolle bei dem Immunitätsprozess vindiziert.

Da die Immunität vom Standpunkt der Phagocytentheorie in diesem Bande durch ihren genialen Schöpfer eine eingehende Behandlung erfährt, zudem über sie auch eine Monographie Metschnikoffs[1] selbst existiert, so werden wir uns bei der Behandlung der vorliegenden Frage mit der Metschnikoffschen Theorie im einzelnen nicht zu beschäftigen haben, sie vielmehr nur da heranziehen, wo teils Berührungspunkte, teils Gegensätze mit der humoralen Theorie es erheischen.

Schon bevor Metschnikoff seine Aufsehen erregende Theorie veröffentlichte, mehr aber noch, nachdem einmal die wissenschaftliche Forschung das Studium der Immunität in den Vordergrund des Interesses gerückt hatte, waren mancherlei Resultate zu Tage gefördert worden,

für die die METSCHNIKOFFsche Lehre keineswegs eine befriedigende Erklärung bot.

So hat man sich mehr und mehr der Ueberzeugung zugewandt, dass die bakterienvernichtenden Kräfte des Organismus im wesentlichen gewissen Eigenschaften der zellfreien Körperflüssigkeiten, besonders des Blutes, zuzuschreiben seien.

Die ersten Beobachtungen über bakterienvernichtende Eigenschaften der Blutflüssigkeit überhaupt wurden von TRAUBE & GSCHEIDEL[2] angestellt.

Weiter hat GROHMANN[3] zuerst im Jahre 1884 über einen ungünstigen Einfluss des extravaskulären Blutes auf Bakterien berichtet.

Die ersten exakten Untersuchungen auf Grund der modernen Züchtungsmethoden rühren von v. FODOR[4] her, der dem Blut eine ausgesprochene bakterientötende Fähigkeit zuschrieb. Er sah sowohl saprophytische wie pathogene Keime (z. B. Milzbrandbazillen), die in die Blutbahn des Kaninchens eingespritzt wurden, schnell verschwinden; ferner fand er auch das extravaskuläre Blut, bei Körpertemperatur gehalten, zu Anfang stark baktericid, während es später den Bakterien eine starke Vermehrung gestattete.

WYSSOKOWICZ[5], der gleichfalls injizierte Bakterien schnell aus dem Blute verschwinden sah, fand sie zum Teil in den Gefäßendothelien der Kapillaren, vor allem von Leber, Milz und Knochenmark, und meinte, dass sie erst hier, nicht schon im Blut vernichtet würden.

Systematische Untersuchungen über die Baktericidie des Blutes in vitro wurden von FLÜGGE[6] und vor allem von NUTTALL[7] angestellt. Dieser Autor fand, dass die verschiedenen Blutarten imstande waren, eine große Anzahl von Bakterien zu vernichten, dass aber mit der Zeit diese Fähigkeit nachließ und das Blut sogar sich in einen guten Nährboden für Bakterien verwandelte.

NUTTALL hat auch zuerst die richtige Beobachtung gemacht, dass das Blut durch Erwärmung auf 56° seiner baktericiden Fähigkeit beraubt wird. Derselbe Mikroorganismus wird nach seinen Untersuchungen nicht durch das Blut verschiedener Tiere gleich stark beeinflusst und das Blut einer bestimmten Species wirkt keineswegs gleichmäßig auf alle Bakterienarten. Die gleichfalls von NUTTALL beobachtete Vernichtung der Bakterien in Perikardialflüssigkeit und Humor aqueus (leukocytenarme Flüssigkeiten) sprachen besonders gegen die Theorie METSCHNIKOFFS. Es handelte sich jedoch bei der Baktericidie im Glaskörper nach den Untersuchungen von OLGA METSCHNIKOFF[8] um ganz andere Stoffe als die des Serums, da sie durch Erwärmung auf 56° nicht zerstört werden.

Genauere Untersuchungen über normale bakterienvernichtende Funktionen des Blutes verdanken wir sodann vor allem H. BUCHNER[9—13] und seiner Schule.

BUCHNER[10] zeigte zuerst, dass dem zellfreien Blutserum und Blutplasma genau dieselben baktericiden Eigenschaften zukommen wie dem Gesamtblute.

Er[10, 13] bestätigte die wichtige Beobachtung NUTTALLS[7], dass man durch 1/2stündiges Erwärmen auf 56° (6—7 Stunden auf 45°) dem Blut seine baktericide Fähigkeit entziehen kann, während niedrigere Temperaturen dasselbe nicht beeinflussen; dagegen tritt nach BUCHNER eine Zerstörung durch Sonnenlicht, Luftsauerstoff und durch die baktericiden Sera anderer Tiere ein. Neutralisation des alkalischen Serums sowie Entfernung der Kohlensäure ist ohne Einfluss auf die Wirksamkeit des Serums. Bei der Filtration durch keimdichte Filter wird ein Teil des Alexins zurückgehalten. (BAIL[14].)

Von großer Wichtigkeit erwies sich nach BUCHNERS Untersuchungen die Gegenwart von Salzen im Serum. Durch mehr als 12fache Verdünnung mit Wasser, durch Dialyse gegen destilliertes Wasser, (nicht durch die gegen

Kochsalzlösung), wird die Wirksamkeit des Serums vernichtet, durch den Zusatz von Kochsalz wiederhergestellt. Besonders vorteilhaft für die Wirkung des Serums zeigte sich die Gegenwart von Ammoniumchlorid und Ammoniumsulfat.

Hegeler[15] zeigte, dass die baktericide Fähigkeit durch starke Säuren zerstört wird, während sie sowohl in alkalischem wie in schwach saurem Serum erhalten bleibt.

Buchner gab diesen bakterienfeindlichen Stoffen des Serums, die er für das wesentlichste schützende Prinzip des Körpers gegenüber den Mikroorganismen hielt, den Namen Alexine (von ἀλέξειν = abwehren).

Die bakterienauflösende Fähigkeit des normalen Blutes ist schon bei neugeborenen Tieren vorhanden. Kraus & Clairmont[16] fanden das Serum von 1 bis 2 Wochen alten Tauben gegenüber Bacterium coli wirksam.

Moro[17] konstatierte, dass das Serum der Brustkinder eine bedeutend höhere Baktericidie aufweist, als das der künstlich ernährten. Auch beim Einzelindividuum war die Baktericidie des Serums in der Stillperiode stärker, als nach Einführung der künstlichen Ernährung.

Dieser Umstand dürfte auf eine direkte Uebertragung von Schutzstoffen mit der Milch, wie sie Ehrlich & Brieger[19] nachgewiesen haben, zurückzuführen sein und auch in der Beobachtung von Halban & Landsteiner[20], dass das mütterliche Serum stärker baktericid wirkt als das kindliche, eine Erklärung finden.

Auffallende Schwankungen beobachteten Kraus & Clairmont ferner im baktericiden Vermögen normaler Tauben gegen Bacterium coli. Bei ihren Untersuchungen in den Monaten Januar bis Juni fanden sie das Serum von Tauben stark baktericid, im Dezember hatte es seine keimvernichtende Eigenschaft völlig verloren, dieselbe aber einen Monat darauf bereits wieder erworben.

Aehnliche Schwankungen beobachtete Tromsdorff[21] beim Serum des Menschen. Nach Petterson[22] besaß das Serum von in Stockholm untersuchten Hühnern ausgesprochene, wenn auch geringe baktericide Eigenschaft gegenüber Milzbrand, während bei Tieren der gleichen Species, die in Prag untersucht wurden, das Resultat ein absolut negatives war.

Ueber Schwankungen des Alexingehaltes unter gewissen künstlichen Bedingungen vergl. das Kapitel »Natürliche Immunität« in diesem Band.

Der chemischen Natur nach rechnete Buchner die Alexine ursprünglich zu den Eiweißkörpern; er schloss dies aus Versuchen, in denen es ihm gelang, durch mehrmaliges vorsichtiges Gefrieren und Wiederauftauen eine Trennung des Serums in zwei Schichten zu erzielen, von denen nur die untere (eiweißreiche) baktericide Fähigkeit besaß, nicht die obere durch den Gehalt an krystalloïden Substanzen ausgezeichnete. Die Wirkung der Alexine führt Buchner ursprünglich auf eine Uebertragung von Bewegungszuständen des sie zusammensetzenden hochkomplizierten Plasmas auf andere Eiweißkörper zurück, nicht nur auf morphotische (Bakterien), sondern auch auf gelöste, wodurch die gegenseitig schädigende Wirkung der Sera aufeinander und die antitoxische Wirkung erklärt wird (das Alexin zerstört das Toxin). Später rechnete er[22a] die Alexine zu den proteolytischen Enzymen (Endoenzyme Hahn & Geret[23]). Damit erklärt sich auch ihre zuerst von Daremberg[24] sowie von Buchner beobachtete Fähigkeit, neben Bakterien Blutkörperchen anderer Tierspecies zu vernichten.

Die Isolierung der Enzyme ist Buchner nicht gelungen, sie können jedoch nach ihm an Eiweiß gebunden ausgefällt werden, ohne Verlust ihrer Wirksamkeit.

War die Buchnersche Anschauung richtig, dass die bakterienvernichtende Fähigkeit des Blutserums die Ursache der natürlichen Immunität einer Tierspecies gegen gewisse Bakterienarten darstellt, so musste man eine Konkordanz zwischen Baktericidie des Blutserums in vitro und natürlicher Immunität der betreffenden Tierart verlangen.

Dementsprechend machen BEHRING[25—26], NISSEN[27] sowie BEHRING & NISSEN[28] darauf aufmerksam, dass zwischen den bakterienvernichtenden Eigenschaften in vitro und der natürlichen Resistenz bei einer Reihe von Tieren wenigstens gewisse Beziehungen bestehen. Ferner besitzt nach der Untersuchung von BEHRING & NISSEN das Immunserum eine höhere bakterienvernichtende Eigenschaft als das Normalserum des nicht vorbehandelten Tieres der gleichen Species. Das Serum des mit Vibrio Metschnikoff immunisierten Meerschweinchens erwies sich z. B. nach BEHRING & NISSENS Untersuchungen stärker baktericid als das des Normaltieres. Aehnliche Beobachtungen wurden alsbald von METSCHNIKOFF[29] erhoben.

LUBARSCH[30, 31] dagegen weist auf den Unterschied hin, der zwischen der hohen bakterienvernichtenden Fähigkeit des Kaninchenblutes in vitro und der hohen Empfänglichkeit des Tieres für Milzbrand besteht, während er umgekehrt im Gegensatz zu NUTTALL und vielen anderen Autoren bei dem für Anthrax relativ unempfänglichen Hund nur geringe Baktericidie in vitro beobachtete. Durch Zusatz fremder Leukocyten, kurzen Aufenthalt in der Bauchhöhle der Ratte oder des Kaninchens, sowie durch Zusatz von Kaninchen- oder Hühnerserum erhält das Hundeserum nach BAIL[14a] und PETTERSON[22] auch in vitro baktericide Fähigkeiten, während das wirksame Kaninchenserum durch Organzellen der eigenen Species seiner Baktericidie beraubt wird.

BUCHNER[12] suchte den Widerspruch mit den Resultaten LUBARSCHS zum Teil auf Grund folgender Versuchsanordnung zu klären. Er brachte Bakterien in Wattebäuschchen eingehüllt in wirksames Serum und konstatierte hier ihre Vermehrung, während in Kontrollproben des gleichen Serums frei eingesäte Bakterien zu Grunde gingen. BUCHNER nimmt an, dass die im Innern des Wattebausches vor der Alexinwirkung zunächst geschützten Bakterien sich ungehindert vermehren können und dann, nachdem die in das freie Serum ausgetretenen Keime das Alexin aufgebraucht haben, nicht weiter in ihrer Entwicklung gehemmt werden. Dieser Forscher stellt sich nun vor, dass ähnliche Bedingungen in dem engen Kapillargebiet des tierischen Organismus vorliegen können, wo die Bakterien sich ungestört zu vermehren vermögen bis die baktericiden Kräfte des Körpers aufgebraucht sind, respektive nicht mehr zur Vernichtung der Keime ausreichen.*)

Wenn die Thatsachen mit den Forderungen der BUCHNERschen Theorie wirklich übereinstimmen sollten, so mussten ferner **die baktericiden Fähigkeiten des Serums eines infizierten Tieres abnehmen, sobald die Bazillen sich im Blute vermehrten.**

In diesem Sinne fand FLÜGGE[6] 36 Stunden nach der Milzbrandinfektion bereits die baktericide Fähigkeit des extravaskulären Blutes viel geringer als beim Normaltier.

Interessante und ungemein wichtige Aufschlüsse ergaben dann die Untersuchungen von NISSEN. Eine übermäßige Einsaat von Bakterien beraubt das Blut nach diesem Autor in vitro seiner Baktericidie. Das gleiche wurde beobachtet, wenn die betreffende Bakterienart vor der Entnahme des Blutes dem lebenden Tiere eingeimpft worden war. Er konstatierte, dass die Wirkung der Mikroorganismen dabei spezifisch ist, indem z. B. durch Injektion von Kulturen des Micrococcus aquatilis die baktericide Wirkung des Blutes im wesentlichen nur gegenüber dieser Bakterienspecies, nicht so sehr gegenüber Cholera- und Typhusbazillen herabgesetzt war. Er führt die Erhaltung der Kokken bei einer zweiten Injektion auf die bei der ersten gesetzten Veränderung des

*) Für den Widerspruch, der zwischen dem Verhalten des Kaninchenserums in vitro und der Empfänglichkeit dieses Tieres besteht geben neuerdings BAIL[32] und PETTERSON eine interessante Erklärung, bezüglich deren hier auf S. 531 verwiesen werden muss.

Blutes zurück. Die Ursache der Abnahme der Baktericidie ist nach ihm in den Bakterien selbst und nicht in deren Stoffwechselprodukten zu suchen, denn filtrierte Kulturen der betreffenden Mikroorganismen waren ohne Einfluss.

Charrin & Roger (citiert nach Székely & Szanna[33]) fanden Wachstumshemmung des B. pyocyaneus im Blute des mit dieser Species infizierten Tieres, nicht aber im Blute des normalen Tieres. Dagegen fand Lubarsch[31] das Blut des subkutan mit Anthrax infizierten Kaninchens relativ bald unwirksam zu einer Zeit, wo im Blut selbst noch keine Bazillen kreisten. Nach Székely & Szanna[33] schwindet die keimvernichtende Kraft erst dann, wenn die Bakterien in großen Mengen in den Kreislauf eingedrungen sind. Analoge Befunde erhob Gatti[34]. Später hat übrigens Lubarsch[35] auf Grund neuer Versuche seine früheren Resultate selbst bestritten und behauptet, dass das Kaninchenblut auch während der Milzbrandinfektion seine baktericide Fähigkeit in vitro bewahrt.

Andererseits fand wieder Bastin[36] gelegentlich einer Nachprüfung der Nissenschen Versuche, dass die Baktericidie durch vorherige Injektion großer Mengen von Bakterien — lebend oder tot — beim Tier proportional der eingebrachten Bakterienmenge abnimmt. Eine Spezifität, wie sie Nissen dabei konstatiert hatte, wurde von ihm nicht gefunden. Die Abnahme der die Bakterien vernichtenden Eigenschaften ist nach ihm fast momentan zu konstatieren, jedoch sind nach 5—6 Stunden die in Frage kommenden Stoffe regeneriert.

Denys & Kaisin[37] bestätigen die Resultate Bastins. Sie beobachteten, dass auch der Zusatz toter Bakterien zum Serum in vitro die keimvernichtende Fähigkeit verringert*). Das geringe baktericide Vermögen des Hundeserums in vitro gegenüber Milzbrand im Verhältnis zu der Unempfänglichkeit dieser Tiere für Milzbrand erklären sie damit, dass in diesem Fall erst im Verlauf der Infektion im Organismus Alexine gegenüber den eingedrungenen Bakterien gebildet werden. Lubarsch, Bail[38] und Conradi[39] konnten diese letzteren Beobachtungen der beiden vorerwähnten Autoren nicht bestätigen und später kam auch Denys selbst in einer gemeinsam mit Havet[37a] ausgeführten Arbeit zu einem anderen Resultat.

Székely[40] kam zu analogen Ergebnissen wie Bastin, Denys & Kaisin. Das Blut infizierter Tiere war in seinen Versuchen in vitro so lange baktericid, als es diese Eigenschaft auch im Körper besaß.

Zu Anfang einer Milzbrandinfektion, wo wenig Milzbrandbazillen im Blute waren, war auch das Serum in vitro baktericid. Umgekehrt war nach den Untersuchungen von Székely das Verhalten des Serums gegenüber der Cholera. Im ersten Stadium der Infektion, in dem sich reichlich Bakterien im Blute fanden, erwies sich das Serum in vitro nicht baktericid. Proportional der Abnahme der Bazillen im Blute aber steigerte sich auch die keimvernichtende Fähigkeit des extravaskulären Blutes.

Bonaduce[41] hat gleichfalls gefunden, dass bei Zusatz von toten Milzbrandbazillen die Baktericidie des Blutes abnimmt.

Auf Grund dieser Beobachtungen stellte Kruse[42] seine interessante Theorie auf, der zufolge den Bakterien ihrerseits Anrgiffsstoffe gegen die Alexine des Körpers zukommen, Stoffe, die er als »*Lysine*« bezeichnet.

Auch Schneider[43] sah in vitro durch Zusatz abgetöteter filtrierter sowie unfiltrierter Kulturen von Typhus und Cholera zu Kaninchenblut die Bakteri-

*) Baumgaten[44] führt die Aufhebung der Baktericidie durch die Einsaat toter Bakterien in Serum — gemäß seiner S. 561 zu besprechenden Theorie auf damit geschaffene verbesserte Ernährungsbedingungen für die lebenden Bakterien zurück, ein Einwurf, der ganz hinfällig ist, da, wie Wilde[45] gezeigt hat, auch die hämolytische Fähigkeit durch vorherigen Zusatz abgetöteter Bakterien zum Serum aufgehoben wird.

cidie gegenüber lebenden Mikroorganismen dieser Species herabgesetzt. Er sieht den Einfluss der toten Bakterien gleichfalls in einer Schädigung der Alexine.

Bail[38] konnte die Resultate der vorerwähnten Autoren bestätigen und glaubt die Divergenz zwischen der Anschauung Nissens[27] und der der übrigen Forscher bezüglich der spezifischen Absorption des Alexins durch Differenzen in der Zahl der im Blut eingebrachten Bakterien zu erklären. Die scheinbare, qualitative, spezifische Wirkung toter Bakterien auf die Alexine erklärt sich nach ihm als lediglich quantitative, bedingt durch die verschiedene Empfindlichkeit der verschiedenen Bakterienspecies für das Alexin und ihr verschieden starkes Neutralisierungsvermögen.

Conradi[39] konstatierte in Uebereinstimmung mit den späteren Untersuchungsergebnissen Lubarschs[35] und entgegen dem Resultat der meisten übrigen Autoren, dass nach intravenöser Injektion von Milzbrandbazillen bei Kaninchen weder im ersten Stadium (Blut bazillenfrei), noch im zweiten Stadium der Infektion (Eindringen der Bazillen in die Blutbahn) die bakterieiden Eigenschaften des extravaskulären Serums vermindert waren. Ebenso verhielt sich das geringe bakterieide Vermögen des Hundes im Verlauf einer Infektion konstant, im Gegensatz zu den oben citierten Befunden von Denys & Kaisin[37]. Die abweichenden Resultate der älteren Autoren erklärt Conradi aus fehlerhaften Versuchsanordnungen.

Seine Experimente sprechen also gegen eine alexinparalysierende Wirkung der Kruseschen Lysine[42], oder die Zerstörung der Schutzstoffe durch bakterielle Zersetzungsprodukte (Denys & Kaisin[37], Schneider[43]) oder ein Aufbrauchen der Alexine (Nissen[27]).

Wilde[15, 46] konnte gelegentlich einer Nachprüfung die Resultate Conradis keineswegs bestätigen. Er fand die bakterieide Kraft des Kaninchenserums gegenüber Milzbrand vernichtet resp. in starker Abnahme, sobald Milzbrandbazillen in größerer Zahl im Blut vorhanden waren. Wilde gelang es, im Gegensatz zu Conradi die aktiven Eigenschaften verschiedener Normalsera (Rind, Hund, Kaninchen) durch Zusatz von abgetöteten Bakterien in vitro aufzuheben, vorausgesetzt, dass die Menge der abgetöteten Keime ausreichend und die Temperatur für die Absorption günstig war.

Wilde hat bei dieser Gelegenheit noch weitere interessante Studien über die Absorption der Alexine veröffentlicht, die an dieser Stelle gleichfalls eine Besprechung finden sollen.

Die Absorption des Alexins gelang ihm auch mit lebenden und toten Organzellen desselben Organismus, mit Hefezellen und mit nicht organisierten unlöslichen Eiweißkörpern (Aleuronat), ähnlich wie v. Dungern[47] und Hoke[48] durch diese Elemente die hämolytischen Körper absorbieren konnten. Erhitzen der alexinabsorbierenden Zellemulsionen auf 100° raubte ihr entgegen v. Dungerns Beobachtung nicht das Absorptionsvermögen. Durch die Sättigung mit Alexin ist dem Aleuronat die Fähigkeit genommen neues Alexin zu absorbieren.

Durch gleichzeitige Injektion von »alexinabsorbierenden« bei 60 oder 100° abgetöteten Milzbrand- oder Megatheriumbazillen vermochte Wilde entsprechend seinen oben angeführten Resultaten Meerschweinchen mit einer an und für sich nicht tödlichen Dosis von Typhus oder Cholera zu töten.

Auf Grund der von ihm beobachteten Absorption des Alexins durch Organzellen glaubt Wilde die Thatsache erklären zu können, dass sich pathogene Mikroorganismen mit Vorliebe an den Stellen des Körpers festsetzen, wo ein ausgedehnter Zellzerfall stattgefunden hat, wo also die bakterienfeindlichen Alexine abgelenkt sind (Quetschwunde, Knochenfraktur u. s. w.). Der vage Begriff des »*Locus minoris resistentiae*« fände durch diese Annahme eine befriedigende Erklärung.

Wilde glaubt, dass die Absorption des Alexins durch die dazu befähigten Elemente einer chemischen Bindung entspricht, was von Ehrlich & Sachs[49] zu Gunsten der Annahme einer physikalischen Absorption bestritten wird.

Bezüglich der Spezifität teilt Wilde die vorerwähnte Bailsche Anschauung.

In einer Erwiderung auf die WILDEsche Arbeit führt CONRADI die Verschiedenheit seiner Resultate von denen WILDEs auf Differenzen in der Einsaatziffer der Bakterien zurück (Verwendung größerer Mengen von Bakterien bei WILDE).

Untersuchungen über den Alexingehalt des **menschlichen** Blutes im Verlauf von Infektionskrankheiten wurden, wenn wir zunächst von den ausschließlich mit hämolytischen Seris angestellten Versuchen absehen, von STERN[54], PRUDDEN[55], MITCHELL, ROVIGHI[56], PANSINI[57], SILVESTRINI[58], HAHN[51], TROMSDORFF[52], LÖWENSTEIN[53] angestellt.

HAHN fand bei seinen Untersuchungen an pestkranken Menschen analoge Verhältnisse, wie sie WILDE z. B. bei milzbrandinfizierten Kaninchen beobachtet hatte. Das Verschwinden der Alexine erfolgte erst bei der Ueberschwemmung des Blutes mit den Pestkeimen (1—36 Stunden ante mortem).

ROVIGHI, SILVESTRINI und LÖWENSTEIN fanden im allgemeinen das Serum während der Infektion, gegenüber dem betreffenden Mikroorganismus vermindert.

TROMSDORFF, der bei septisch schwer Erkrankten und Karzinomatösen keine Veränderung des Alexingehaltes gegenüber der Norm konstatierte, nimmt aber gleichfalls ein Verschwinden dieser Stoffe kurz vor dem Tode an.

Fassen wir das Resultat der Untersuchungen der einzelnen Forscher kurz zusammen, so ergiebt sich eine vollkommene Divergenz der Meinungen, indem nach den einen Autoren durch die Einfuhr von Bakterien ins Blut die baktericide Wirkung in vitro verringert ist oder ganz schwindet (LUBARSCH 1891, SZÉKELY & SZANNA, BASTIN, BAIL, WILDE) oder unter gewissen Bedingungen vermehrt ist (DENYS & KAISIN) oder endlich konstant bleibt (LUBARSCH 1899, CONRADI).

Ebensowenig einmütig sind die Anschauungen über die Ursprungsstelle der Alexine.

Die Quelle der Alexine.

BUCHNER[59] hält das Alexin für einen durchaus einheitlichen Körper, der sowohl die Vernichtung der verschiedensten Bakterienarten wie der roten Blutkörperchen vermöge der ihm eigenen enzymatischen Natur bewirkt.

Die Annahme, dass das Alexin ein Enzym sei, legte einen zelligen Ursprung desselben nahe:

DENYS, KAISIN & HAVET[37, 37a] fanden gelegentlich ihrer Untersuchungen zuerst, dass leukocytenreiche Exsudate stärker bakterieid als die entsprechenden Blutsera waren. BUCHNER[59], der die gleiche Beobachtung machte, konstatierte, dass Erwärmung auf 56° auch den leukocytenhaltigen Flüssigkeiten das baktericide Vermögen raubt, und er folgerte daraus die Identität der bakterienvernichtenden Stoffe des Serums und der leukocytenreichen Exsudate. Durch diese Untersuchungen sah er sich veranlasst, die Leukocyten als die Bildungsstätte dieses eigentümlichen Fermentes anzusehen, weshalb er diesen Zellen den Namen »*Alexocyten*« gab. Uebrigens hatten schon vorher HANKIN[60, 61], KANTHAK & HARTY[62, 63] die Alexine als Sekretionsprodukt speziell der eosinophilen Leukocyten aufgefasst, eine Auffassung, die jedoch in dieser Einschränkung der Kritik in keiner Weise standgehalten hat.

Die Vorstellung, dass innerhalb von Körperzellen bakterienfeindliche Stoffe chemischer Natur vorhanden seien, hatte nichts Befremdendes mehr, nachdem VAUGHAN & MC. CLINTOCK[64] und in absolut einwandfreier Weise A. KOSSEL[65] aus dem Kern der Leukocyten die Nukleïnsäure gewonnen haben, welche in 0,5proz. Lösung auf eine Reihe von Bakterien sicher keimtötend wirkte.

Die Untersuchungen von DENYS & HAVET und BUCHNER fanden eine Bestätigung in den Arbeiten von VAN DE VELDE[66], BAIL[67], JAKOB[68], SCHATTEN-

FROH[69-71], LÖWIT[72], BORDET[73], EVERART, DEMOR & MASSARD[74], WERIGO[75], die alle konstatierten, dass zwischen dem Leukocytengehalt einer Flüssigkeit und ihrer Bakteriidie ein gewisser Zusammenhang besteht. Leukocytenreiches Blut bezw. Exsudat wirkt stärker bakterieid als leukocytenarmes Blut. Entfernung der Leukocyten durch Filtration oder Zentrifugierung vermindert die keimvernichtende Fähigkeit, Zusatz von Leukocyten erhöht sie.

Diese Versuche waren zunächst dazu angethan, die METSCHNIKOFFsche Theorie, der zufolge den lebenden Leukocyten die Hauptfunktion der Keimvernichtung obliegt, vollkommen zu bestätigen.

BUCHNER[76] bestreitet jedoch entschieden, dass die Leukocyten eine aktive phagocytäre Rolle bei der Bakteriidie spielen. Er zeigte auf Grund einer Reihe von weiteren Untersuchungen[77], die er, seine Schüler HAHN[78, 79], LASCHTSCHENKO[80] und TROMSDORFF[81, 82] vornahmen, dass es allein physiologische Sekretionsprodukte der Leukocyten sind, welche die erwähnte Wirkung hervorbringen.

BUCHNER schloss die Phagocytose in seinen Versuchen mit KOLB & SCHUSTER[83] dadurch gänzlich aus, dass er die Leukocyten eines Exsudats (durch Injektion von sterilisiertem Weizenkleber in die Pleurahöhle von Kaninchen und Hunden gewonnen) durch Gefrierenlassen und Wiederauftauen abtötete. Hierbei werden, wie frühere Untersuchungen ergaben, die Leukocyten getötet, das Alexin aber nicht geschädigt. Es zeigten in der That derartig behandelte Exsudatproben ausgesprochen baktericide Eigenschaften und stärkere als das gewöhnliche Serum.

Nach BUCHNERS, HAHNS, LASCHTSCHENKOS und TROMSDORFFS Anschauungen findet die Sekretion der wirksamen Stoffe im wesentlichen aus den lebenden Leukocyten statt und ist als Ausdruck einer physiologischen vitalen Funktion anzusehen; zum Teil werden aber die Alexine auch bei dem in dem Organismus immer stattfindenden Zerfall von weißen Blutkörperchen an das Serum abgegeben.

BUCHNER betont allerdings, dass die Leukocyten keineswegs so labile Elemente sind, wie man es früher allgemein auf Grund der Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT über die Gerinnung des Blutes annahm. Nach BUCHNER bleiben vielmehr die Leukocyten bei niederer Temperatur extravaskulär noch wochenlang am Leben.

Speziell die Untersuchungen von LASCHTSCHENKO und TROMSDORFF, die (in analoger Weise viel früher VAN DER VELDE[66]) fremdes Serum (auf 60° erhitzt) mit Leukocyten versetzten, ergaben eine Ausscheidung des Alexins aus Leukocyten, die sicher noch nicht zerfallen waren, wie die Untersuchungen von TROMSDORFF mittelst der Zählmethode darthun, und auch nicht nachweisbar geschädigt waren, wie das der Autor aus den Resultaten der vitalen Färbung nach NAKANISHI[84] folgerte. Eine gewisse Schädigung der Leukocyten ist aber auch in diesen Versuchen nicht ausgeschlossen und sogar ein Zerfall in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz wird von TROMSDORFF selbst zugestanden.

Eine von der BUCHNERschen in wesentlichen Punkten abweichende Anschauung vertritt METSCHNIKOFF[85-89]. Auch er hält zunächst das Alexin für den die natürliche Immunität bedingenden Körper; allerdings ist er im Gegensatz zu BUCHNER der Ansicht, dass das Alexin keinen einheitlichen Stoff darstellt.

Nach seiner Meinung, zu der ihn vor allem die Arbeit seines Schülers GENGOU[90] veranlasst, sind zwei Gruppen von Alexinen zu unterscheiden. Das baktericide Alexin des Normalserums ist nach ihm ein Produkt der poly-

nukleären Leukocyten (*Mikrophagen*), während die einkernigen großen protoplasmareichen Lymphocyten (*Makrophagen*) ein blutkörperchen- und zellenlösendes Ferment enthalten. Das Alexin bezeichnet METSCHNIKOFF allgemein als *Cytase* und die beiden Arten entsprechend dem ihnen vindizierten Ursprunge als *Mikrocytase* und *Makrocytase*.

GENGOU erzeugte die (bakericid) wirkenden mikrophagenhaltigen Exsudate durch Injektion von Glutenkaseïn in die Pleura von Hunden und Kaninchen; zur Gewinnung von makrophagenhaltigen Exsudaten injizierte er ausgelaugte Meerschweinchenerythrocyten.

Im direkten Gegensatz zu BUCHNER nimmt METSCHNIKOFF an, dass die Alexine unter normalen Bedingungen nie frei in den Körpersäften zirkulieren, sondern in Phagocyten eingeschlossen sind; im Organismus also sollen unter den normalen Bedingungen des Geschehens allein die Phagocyten zur Vernichtung der Keime befähigt sein, da im intakten Körper nach METSCHNIKOFF keine freien, im Blut zirkulierenden Alexine vorhanden sein können. Die bakterienvernichtende Wirkung des Serums ist nach METSCHNIKOFF auf den Austritt des Alexins aus den Leukocyten bei der Gerinnung zurückzuführen. Das zirkulierende Blut ist nach ihm vollkommen alexinfrei. Wäre diese Ansicht richtig, so müsste bezüglich der bakterienvernichtenden Kraft zwischen Blutplasma und Serum ganz bedeutende Differenz zu Gunsten des ersteren existieren.

HAHN[79], der Histonblut gewonnen durch Zusatz von Histonchlorhydrat nach LILIENFELD[91] zu Blut untersuchte, fand es ebenso baktericid wie das Serum. SAWTSCHENKO[92] beobachtete gleichfalls eine bakterienvernichtende Fähigkeit des mittelst Blutegelextrakt hergestellten Plasmas. METSCHNIKOFF, der bereits in eigenen Versuchen die Beobachtung gemacht hatte, dass Bakterien, die im Serum eines Tieres zerstört wurden, im Körper selbst, sofern sie durch ein (für Alexin permeables) Kollodiumsäckchen vor den Leukocyten geschützt waren, am Leben blieben, erkennt die Beweiskraft der Resultate von HAHN und SAWTSCHENKO nicht an. Er stützt sich auf Versuche GENGOUS[93], der die Gewinnung des Plasmas mittelst einer einwandfreieren Methode möglichst den natürlichen Verhältnissen entsprechend zu erreichen suchte, indem er das Blut nach einem von BORDET und ihm[94] angegebenen Verfahren in paraffinierten Gefäßen auffing. Hier, wo ein Untergang von Leukocyten ausgeschlossen war, konnte er beim Blut von Hunden gegenüber V. Cholera und V. Metschnikoff, bei dem von Ratten gegenüber B. anthracis und bei dem des Kaninchens gegenüber B. anthracis, coli, Typhus und Cholera keine Bakterienvernichtungen nachweisen, während das Serum meist ausgesprochene Baktericidie entfaltete.

Die Differenzen sind allerdings in den Versuchen GENGOUS keineswegs so konstant und scharf ausgesprochen, dass sie die schwerwiegenden Folgerungen, die die METSCHNIKOFFsche Schule daraus zieht, rechtfertigen, zumal die Versuche von GENGOU nicht ohne Widerspruch von seiten namhafter Autoren geblieben sind.

PETTERSON[95], V. DUNGERN[96], HEWLETT[97] und LAMBOTTE[98] konnten die Resultate GENGOUS in keiner Weise bestätigen. In Versuchen PETTERSONS, in denen die Blutflüssigkeit durch Zusatz von Kaliumoxalat (1 ‰) und Calciumcitrat (2 ‰) vor der Gerinnung bewahrt wurde, erwies sich bei Hund und Kaninchen das Plasma gegenüber Typhus und Coli stets wirksamer als das mit den gleichen Mengen der gerinnungshemmenden Substanzen versetzte Serum der betreffenden Tiere. Bei Rind, Katze, Schaf, Pferd wirkte das Serum zuweilen stärker.

Dies differente Verhalten bei den einzelnen Tierarten erklärte sich nach

Pettersson daraus, dass bei den einzelnen Tierspecies in wechselndem Grade einerseits nach Austritt des Blutes aus dem Tierkörper durch Leukocytenzerfall Alexin frei werden kann, andererseits bei der Gerinnung Alexin durch das Fibrin absorbiert wird. Ferner können aus den roten Blutkörperchen Nährstoffe ins Serum übertreten, die zum Teil die Wirkung des Alexins paralysieren.

Hewlett fand gleichfalls zwischen Peptonplasma (bei Zusatz geringer Mengen von Pepton zum Blut) und Serum kaum eine Differenz in der Baktericidie. Ebenso war reines Gänseplasma und Serum bezüglich der Baktericidie gleichwertig.

v. Dungern fand zwischen Serum und Plasma des Haifisch (Scyllima canicula) keine Differenz bezüglich der Intensität der bakteriolytischen Fähigkeit.

Lambotte konstatierte mittelst einer der von Bordet-Gengou analogen Methode einen gleichen Alexingehalt von Serum und Plasma bei Huhn, Hund und Pferd für Choleravibrionen.

Auch die Hämolysinforschung hat eine große Menge von Thatsachen zu Tage gefördert, die unbedingt das Vorkommen von Alexin im Blutplasma beweisen, so dass danach schon die ganze Metschnikoffsche Anschauung als widerlegt zu betrachten ist.

Wäre die Theorie Metschnikoffs richtig, so müsste auch folgegerecht die Bakteriolyse überall da ausbleiben, wo physiologisch keine Leukocyten vorhanden sind, d. h. nach Metschnikoffs Ausdrucksweise kein Alexin infolge der durch das Experiment gesetzten Schädigung der Leukocyten austreten kann. Entsprechend dieser Voraussetzung soll in der That die Bakteriolyse im Glaskörper des Auges und dem Unterhautfettgewebe nicht zustande kommen. Es hat sich jedoch keineswegs die Richtigkeit dieser Beobachtung ergeben, wie bei Besprechung der spezifischen Immunität näher ausgeführt werden soll.

Ebenso wie die baktericide Wirkung des Serums nach Metschnikoff eine Folge artifiziellen Leukocytenzerfalles ist, gilt dieses auch für die Erscheinungen der Bakteriolyse in der Peritonealhöhle natürlich immuner Tiere.

Dieses nach seinem Entdecker R. Pfeiffer[99] benannte Phänomen soll nach Metschnikoff beim Normaltier dadurch zustande kommen, dass das Alexin erst bei der Injektion der Bakterien infolge eines schädigenden Einflusses der Suspensionsflüssigkeit (Bouillon, 0,8 proz. Kochsalzlösung) auf die vorhandenen Leukocyten frei wird. Dieser Vorgang der Phagocytenzerstörung, den Metschnikoff mit dem Namen *Phagolyse* belegt hat, ist besonders durch die Untersuchungen seiner Schüler Isaeff[100] und Pierallini[101] aufgedeckt worden, sodann von Gruber & Durham[102] und von Wolff[103] näher studiert.

Nach den Untersuchungen der Metschnikoffschen Schule soll nun die Phagolyse, das ist die Zerstörung der Leukocyten, ausbleiben, wenn durch einige Zeit vorher stattgehabte Injektion von Bouillon oder einer anderen Flüssigkeit eine Leukocytengeneration im Peritoneum geschaffen wird, die gegenüber der Phagolyse widerstandsfähiger ist. In diesem Falle kommt nach Metschnikoff bei nachheriger Bakterieninjektion das Pfeiffersche Phänomen nicht zustande; die Bakterien werden vielmehr ausschließlich von Phagocyten aufgenommen.

Durch vorherige Injektion von Opium vermochte Cantacuzène[104] die natürliche Widerstandsfähigkeit von Tieren gegenüber einer intraperitonealen Infektion aufzuheben; er erklärt diese Thatsache mit einer Lähmung der Phagocyten, durch die ihre Einwanderung ins Peritoneum und die Ausübung ihrer aktiven Thätigkeit gehemmt sein soll.

Nach GRUBERS und DURHAMS Untersuchungen und denen von WOLFF findet bei der Phagolyse Metschnikoff überhaupt kein oder nur ein minimaler Zerfall von Leukocyten statt; es handelt sich vielmehr um eine Zusammenballung und Ablagerung der zusammengeballten Leukocyten auf den Peritonealflächen. Zudem aber sind die Leukocyten, die in der Peritonealhöhle sich finden, gar keine polynukleären »Mikrophagen«, die nach METSCHNIKOFF, GENGOU u. s. w. allein bakteriolytisches Alexin liefern, sondern mononukleäre große hyaline Zellen (»Makrophagen«) neben eosinophilen Lymphocyten.

PFEIFFER [105, 106] sowie ASCHER [107], die die Angaben METSCHNIKOFFS einer Nachprüfung unterzogen, konnten auch unter Anwendung aller von METSCHNIKOFF angewandten Kautelen dessen Resultate in diesem Falle nicht bestätigen.

Auf alle diese Verhältnisse wird noch näher bei Besprechung der künstlichen Immunität eingegangen werden.

Insoweit stimmen, wie sich aus dem voraufgehenden ergiebt, METSCHNIKOFF und BUCHNER trotz prinzipieller Gegensätze überein, dass beide die bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes mit den Leukocyten in engen Zusammenhang bringen.

PFEIFFER sowie MOXTER [108, 109] dagegen konnten im Gegensatz sowohl zu BUCHNER wie zu METSCHNIKOFF keineswegs einen Zusammenhang der baktericiden Eigenschaften mit den Leukocyten beobachten.

METSCHNIKOFF führt diesen Widerspruch darauf zurück, dass PFEIFFERS Exsudate »makrophagen«haltig gewesen seien, und dass diese Zellen kein baktericides, sondern ein cytolytisches Vermögen besitzen. Es ist jedoch daran zu erinnern, dass bei den Versuchen PFEIFFERS steriler Abszesseiter zur Anwendung kam, der auf die Injektion von Cholerabazillen bei Ziegen sich bildete und also, da er bakteriellen Ursprungs war, nach METSCHNIKOFF gerade aus Mikrophagen bestehen musste.

Die Untersuchungen der beiden genannten Autoren sind nicht die einzigen geblieben, die die Lehre vom Zusammenhang der Leukocyten mit den Alexinen sowohl im Sinne der METSCHNIKOFFschen Theorie wie nach der allgemeineren Auffassung BUCHNERS ins Wanken brachten. Es liegen eine große Reihe von weiteren Arbeiten vor, die keineswegs für einen Zusammenhang der Alexine mit den Leukocyten sprechen; diese Untersuchungen beziehen sich auf die Wirksamkeit der Extrakte der Organe, die als Bildungsstätten der Leukocyten anzusehen sind.

METSCHNIKOFF, der, wie bereits erwähnt, zwei Arten des Alexins unterscheidet, hält entsprechend dieser oben besprochenen Annahme, vor allem auf Grund der Experimente GENGOUS, die Extrakte der makrophagenhaltigen Organe für hämolytisch, die der mikrophagenreichen Organe für bakteriolytisch wirksam. Die »Cytase«-Natur und Identität mit den entsprechenden Stoffen des Serums schließt METSCHNIKOFF aus der von ihm beobachteten Thermolabilität (Inaktivierung durch $^3/_4$stündige Erwärmung auf 56°). Die Untersuchungen METSCHNIKOFFS wurden hinsichtlich der hämolytischen Makrocytase von SHIBAYAMA [110] und KLEIN [111] im wesentlichen bestätigt.

Auch TARASSÉWITSCH [112], der die Untersuchungen im Laboratorium seines Lehrers METSCHNIKOFF weiterführte, fand gleichfalls nur die Extrakte der mikrophagenhaltigen Organe (besonders Knochenmark) baktericid, während aus den makrophagenhaltigen Organen (Omentum, Mesenterialdrüsen, Milz) sich kein bakteriolytisch, sondern nur ein hämolytisch wirkender Extrakt gewinnen ließ. Es zeigten sich jedoch in den Versuchen TARASSÉWITSCHS auch häufig Ab-

weichungen von dem geschilderten Verhalten, indem die lytische Fähigkeit von Serum und Organextrakten beträchtliche Differenzen aufwies.

Zunächst hat SCHATTENFROH[64] trotz der Resultate BUCHNERS und METSCHNIKOFFS ernste Bedenken gegen ihre Schlussfolgerungen erhoben. Er zog aus seinen Versuchen nicht den unbedingten Schluss, dass die bakterientötenden Stoffe der Leukocyten mit den Alexinen identisch seien; denn die Stoffe der Leukocyten sind hitzebeständiger als die des Serums; erstere werden bei $^1/_2$stündigem Erhitzen auf 60°, letztere erst bei einer Temperatur von 80—85° zerstört. Diese Differenz wäre immerhin noch unter der Annahme, dass die Alexine in den Zellen in einer wirksameren Modifikation vorhanden sind, zu erklären. (BAIL hat übrigens neben diesen relativ thermostabilen noch thermolabile Stoffe in den Leukocyten beobachtet.)

Wichtiger erscheinen die Beobachtungen SCHATTENFROHS, dass in der Wirkung von Leukocytenextrakten und Serum der betreffenden Tierspecies keineswegs immer Konkordanz besteht. SCHATTENFROH sah Sera, die z. B. auf Cholerabakterien stark baktericid wirkten, während der entsprechende Leukocytenauszug fast wirkungslos war.

Ferner konnte er in einer weiteren Arbeit[70] die Unabhängigkeit der bakterienvernichtenden Fähigkeit der Leukocytenextrakte vom Salzgehalte im Gegensatz zum Serum demonstrieren. Vor allem aber wirken die Leukocytenextrakte nicht hämolytisch. Er sieht die Thatsache, dass die Leukocyten die Quelle der Alexine darstellen, keineswegs als erwiesen an, eine Ansicht, der sich auch LANDSTEINER[113] sowie GRUBER[114] anschließt.

Mit diesen Resultaten SCHATTENFROHS stehen Versuche KORSCHUNS & MORGENROTHS[115], DONATH & LANDSTEINERS[116, 117], sowie DÖMENYS[118] in Uebereinstimmung.

KORSCHUN & MORGENROTH konnten zeigen, dass wenigstens die hämolytischen aus den Organextrakten gewonnenen Stoffe mit den Hämolysinen des Serums absolut nichts zu thun haben. Es handelt sich im Gegensatz zu diesen um Körper, die koktostabil, in Alkohol löslich und nicht komplex sind und ferner zur Antikörperauslösung nicht befähigt sind. Es sind das ähnliche Körper, wie sie CONRADI[119] bei der Autolyse von Organen dargestellt hat.

Auch DONATH & LANDSTEINER halten die Organextrakte von METSCHNIKOFF, TARASSÉWITSCH u. s. w. nicht für identisch mit den lytischen Stoffen des Serums, namentlich, da die Organextrakte die Zellen desselben Tieres zu lösen vermögen, aus dessen Organen sie stammen (»*Autolysine*«).

Sie versuchten die Frage über den genetischen Zusammenhang von Zell- und Serumlysinen durch die Herstellung von spezifisch wirkenden Antiseris zu klären, ohne jedoch zu einem sicheren Resultat zu gelangen (s. S. 537). Auch DÖMENY bestreitet die Richtigkeit der Resultate TARASSÉWITSCHS.

LEVADITI[120] fand, dass bei längerdauerndem Mazerieren der Zellen die ausgelaugten Substanzen die von KORSCHUN & MORGENROTH beschriebenen Eigenschaften besitzen; dagegen zeigt der durch kurzdauernde Auslaugung (1—2 Stunden bei Zimmertemperatur) makrophagenhaltiger Organe gewonnene Extrakt genau die gleichen Eigenschaften wie die Hämolysine des Serums.

Es erübrigt an dieser Stelle noch eine Arbeit von HEIM[121] zu erwähnen, der bei Reagenzglasversuchen die Ausscheidung bakterientötender Stoffe aus den Erythrocyten des Kaninchens beobachtete und deren Existenz auch in vivo in dem zirkulierenden Blute annimmt, da ja fortwährend rote Blutkörperchen zu Grunde gehen.

Diese Stoffe unterscheiden sich von den Alexinen dadurch, dass sie in vitro in den ersten Stunden, in denen die Alexine wirken, noch nicht nachweisbar sind; erst wenn die Alexinwirkung geschwunden ist und wieder eine Vermehrung der Bakterien zu konstatieren ist, werden die HEIMschen Körper aus den zerfallenden Erythrocyten frei und treten in Aktion.

Die baktericiden Immunsera.

Es war bereits seit alters her bekannt, dass das einmalige Ueberstehen einer Krankheit in vielen Fällen dem Organismus einen Schutz ausschließlich dieser Krankheit gegenüber gewährt.

Durch die grundlegenden Arbeiten PASTEURS wissen wir, dass das gleiche Ziel durch die Verimpfung virulenter oder abgeschwächter Krankheitserreger erreicht wird.

Durch die Untersuchungen von EHRLICH[122, 123] über die Immunität gegen gewisse Pflanzengifte (Ricin und Abrin) und die gleichzeitigen Untersuchungen BEHRINGS[124] über die Immunität gegen Tetanus und Diphtheriegift erhielten diese Tatsachen zum erstenmal eine wissenschaftliche Begründung.

BEHRING & KITASATO[125] zeigen, dass die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus oder Diphtherie immunisiert sind, auf der Fähigkeit der zellfreien Blutflüssigkeit beruht, die toxischen Substanzen, welche die Tetanusbazillen produzieren, unschädlich zu machen.

Es entsprach dem menschlichen Analogiebedürfnis, auch für andere Schutzsera die Gegenwart derartiger giftparalysierender Antitoxine nachzuweisen. Grundbedingung war, dass die pathogenen Bakterienarten, die zur Erzeugung der betreffenden Sera gedient hatten, ein ähnliches Gift wie die Diphtheriebazillen produzieren, was ja die Conditio sine qua non zur Bildung des Antitoxins darstellt.

Es zeigt sich jedoch, dass die Gifte einer Reihe anderer Bakterienarten von ganz anderem Charakter sind und eine andere Art der Immunisierung erzeugen. Diese Verhältnisse wurden vor allem am Choleravibrio ermittelt, der den Prototyp für diese Gruppe von Bakterien darstellt.

Die Natur des Giftes der Choleravibrionen.

Nachdem schon im Jahre 1884 R. KOCH[126] die Symptome der Cholera im Stadium algidum für Vergiftungserscheinungen angesprochen hatte und CANTANI[127] zuerst die Vermutung geäußert hatte, dass die Intoxikationssymptome durch die Resorption von Giftstoffen entstehen, welche in den Cholerabazillen selbst enthalten sind, gelang es R. PFEIFFER[128] den Nachweis der vermuteten Gifte zu erbringen.

Diese Gifte sind in gewöhnlichen Kulturmedien fast unlöslich und unterscheiden sich also dadurch wesentlich von dem Diphtheriegift und seinen Verwandten, sie bilden vielmehr einen integrierenden Bestandteil der Bakterienleibessubstanz.

Die von PFEIFFER gefundenen Thatsachen wurden durch die gleichzeitigen Arbeiten von GAMALEÏA[129] in umfassender Weise bestätigt aber von verschiedenen Seiten bekämpft (GRUBER & WIENER[130], SCHOLL[131] und HUEPPE[132, 133], KLEIN[134], SOBERNHEIM[135], HAMMERL[137], METSCHNIKOFF, ROUX, TAURELLI & SALIMBENI[137], BEHRING & RANSOM[139], EMMERICH & TSUBOI[140]). Es kann an dieser Stelle nicht ausführlich auf diese Arbeiten eingegangen werden. Jedoch konnten PFEIFFER, sowie ZENTHÖFFER[136], KLEMPERER[141] u. a. durch weitere Untersuchungen die Einwände gegen die PFEIFFERsche Anschauung widerlegen und es ist auch im Verlaufe der weiteren Forschung nicht gelungen, ein Gift anderer Natur beim Choleravibrio zu finden.

Genau wie beim Choleravibrio liegen die Verhältnisse bei Typhus, Streptokokken, Schweinerotlauf und überhaupt der überwiegenden Mehrzahl der pathogenen Bakterien.

Es ist ohne weiteres verständlich, dass diese Gruppe von Bakterien entsprechend dem andersartigen Charakter ihres Giftes auch eine Immunität hervorrufen musste, die von der antitoxischen verschieden war.

Schon nachdem es im Jahre 1888 RICHET & HÉRICOURT[142] gelungen war, Kaninchen gegen Staphylokokken durch Injektion von defibriniertem Blut von

Hunden, die mit dieser Bakterienspecies vorbehandelt waren, zu immunisieren, hatten Charrin & Gamaleïa[143] gefunden, dass mit B. pyocyaneus, Vibrio Gamaleïas, Vibrio Cholerae immunisierte Tiere gegenüber den betreffenden Bakterien wohl geschützt waren, aber deren löslichen Giften gegenüber empfänglicher waren als Normaltiere, also kein Antitoxin in ihrem Serum enthielten.

Emmerich & Mastbaum[144] konstatierten dann, dass das Blut von mit Schweinerotlauf immunisierten Kaninchen Mäuse und Kaninchen vor der Infektion zu schützen imstande ist. Diese Immunität wurde auf bakterienfeindliche Substanzen zurückgeführt, über deren Natur man sich damals keine rechte Vorstellung machte.

Metschnikoff[145] hat gezeigt, dass das Serum von mit dem Erreger der Pneumoenteritis von Gentilly (Hogcholera) geimpften Kaninchen normalen Tieren Schutz verlieh, ohne ein Antitoxin zu enthalten. Er bezeichnet den darin wirksamen Schutzkörper als »Substance préventive«.

Analoge Resultate erhielten Wassermann[146], Pfeiffer & Wassermann[147], sowie R. Pfeiffer[148] bei der Immunisierung von Meerschweinchen gegen Cholera, wie sie zuerst von Brieger, Kitasato & Wassermann[149] ausgeführt wurde und von diesen Autoren ursprünglich für antitoxisch gehalten worden war. Nach den Untersuchungen von Pfeiffer & Wassermann jedoch wirken die im Serum von choleravaccinierten Tieren enthaltenen Schutzstoffe nicht wie die Diphtherieantitoxine auf ein Gift, das in dem Sinne ja gar nicht für die Cholera existiert.*)

Die gegen Cholera vaccinierten Meerschweinchen vertragen das Vielfache der Dosis letalis lebender Vibrione des normalen Tieres nur deshalb, weil sie die Fähigkeit erworben haben, die eingebrachten Bakterien in ihrem Peritoneum rapide aufzulösen. Dass diese erworbenen Funktionen bakteriolytisch und nicht antitoxisch sind, konnte Pfeiffer & Wassermann dadurch zeigen, dass die vergiftende Dosis von abgetöteten Cholerabakterien für immunisierte und normale Tiere die gleiche war. Auch das nach Lazarus[150, 151] spezifisch wirksame Serum von Cholerarekonvaleszenten und das vielfach wirksamere Serum, das Pfeiffer durch die Vorbehandlung von Ziegen mit Cholerakulturen erhalten hatte, erlangen weder aktiv noch passiv irgend welche antitoxische Eigenschaft. Das Meerschweinchen gewinnt durch das wirksamste Choleraziegenserum keinen stärkeren Schutz gegen die Vergiftung mit den abgetöteten Kulturen, als durch das Serum normaler Ziegen.

Es gilt für die Choleragifte im Pfeifferschen Sinne keineswegs das von Ehrlich für die Diphtherietoxine und -antitoxine gefundene Gesetz der Multipla, d. h. die a-fache Serummenge schützt nicht gegen die a-fache Giftmenge, »sondern es giebt eine obere Grenze der giftigen Bakteriensubstanz, die auch bei Injektionen der größten Serummengen nicht überschritten werden darf«.

Früher hatte man zwischen antitoxischen und baktericiden Seris einen prinzipiellen Unterschied gemacht und angenommen, dass einzelne

*) Bei der intraperitonealen Impfung von Meerschweinchen hat man es nach Pfeiffers & Wassermanns Untersuchungen ganz in der Hand, je nach der Dosis (die natürlich mit Rücksicht auf die Virulenz relativen Schwankungen unterliegt) die Bakterien an Giftwirkung (d. h. ohne Vibrionenbefund post mortem in der Bauchhöhle) oder an Infektion (d. h. mit einer kolossalen Vermehrung der injizierten Bakterien) sterben zu lassen.

Die abweichenden Versuche von Gruber, der infolgedessen den Vergiftungstod an Cholera beim Versuchstiere unter diesen Bedingungen ganz leugnete, sind durch Differenz in der Virulenz und der Dosis auf einfachste Weise zu erklären.

Bakterienspecies nur antitoxische, andere nur baktericide Sera zu produzieren imstande seien. Indessen giebt es hier vielfache Uebergänge. So haben bereits die Arbeiten von ROUX, METSCHNIKOFF & SALIMBENI [137] bezüglich der Cholera und die WASSERMANNS [152] bezüglich des Pyocyaneus gezeigt, dass sich auch mit Bakterienspecies, die für gewöhnlich typische baktericide Sera liefern, antitoxische Sera gewinnen lassen, umgekehrt ist auch mittelst des die Bildung antitoxischer Sera auslösenden Diphtheriebacillus KLEIN [153], VAN DE VELDE [154], LAMBOTTE [155], BANDI [156], WASSERMANN [157], SCHWONER [158] u. a. die Erzeugung antibakterieller Sera gelungen, während nach LIPSTEIN [159] keine baktericiden Immunsera bei der Vorbehandlung mit Diphtheriebazillenleibern entstehen.

Die Art des Serums, das mit einer Bakterienspecies erzielt wird, ist, wie WASSERMANN [160] wieder in dem Referat seines Vortrages auf dem Hygienekongress in Brüssel hervorhebt, nicht so sehr abhängig von dem Mikroorganismus als solchem, wie vielmehr von der Art der Bakterienstoffe, mit denen wir ein Tier vorbehandeln. Baktericide Sera werden dann gebildet, wenn Leibessubstanzen der Bakterien zur Vorbehandlung gedient haben, antitoxische, wenn Sekretionsprodukte lebender Bakterien zur Immunisierung benutzt wurden.

Im letzteren Falle erhalten die Sera, wie WASSERMANN im antitoxischen B.-pyocyaneus-Serum, ROUX, TAURELLI, SALIMBENI im antitoxischen Choleraserum nachweisen konnten, neben den antitoxischen auch stets baktericide Schutzstoffe. Es ist dies daraus zu erklären, dass stets Leibessubstanzen der Bakterien, wenn auch in geringen Mengen, in den toxinhaltigen Filtraten der betreffenden zur Immunisierung benutzten Bouillonkulturen enthalten waren; diese Stoffe genügten, um die Bildung der bakteriolytischen Antikörper anzuregen. NEISSER & SHIGA [161] bezeichnen derartige Bakterienstoffe, die durch das Filter hindurchgehen, als »freie Ambozeptoren«.

Ebenso wie sich in Bouillonkulturen Bestandteile von Bakterienleibern finden, so werden im Serum und in anderen Körperflüssigkeiten stets Partikelchen zerfallener Erythrocyten sich finden. Es ist daher erklärlich, dass es v. DUNGERN [162], TCHISTOVITSCH [163], und MORGENROTH [164] gelungen ist, durch Vorbehandlung von Tieren mit zellfreiem Serum, und SCHATTENFROH [165] sogar mit normalem Harn, hämolytische Antikörper zu gewinnen.

Wenn auf diese Weise also eine so strenge Trennung der verschiedenen Bakterienspecies unter den Bedingungen des Experiments bezüglich der Art der gebildeten Antikörper sich nicht durchführen lässt, so wird unter den Verhältnissen der natürlichen Infektion doch kaum jemals ein derartiges Verhalten eintreten, dass etwa bei einer Diphtherieinfektion ein Serum gebildet wird, das neben seiner antitoxischen Funktion nennenswerte baktericide Fähigkeit besitzt, oder Serum eines Typhusrekonvaleszenten gegen die Toxine des Typhus eine ausgesprochene antitoxische Kraft aufweist.

Die mikroskopischen Vorgänge bei der Auflösung der Bakterien im Peritoneum aktiv oder passiv immunisierter Meerschweinchen.

Nachdem PFEIFFER & WASSERMANN die antitoxische Wirkung des Choleraimmunserums ausgeschlossen hatten, haben vor allem PFEIFFER [166, 167], ISAEFF, KOLLE und MARX in einer großen Reihe von Arbeiten die feineren Vorgänge bei der Bakteriolyse namentlich bei Cholera

und Typhusinfektion, sowie die strenge Spezifität dieses Prozesses aufgedeckt.

Besonders gelang es ihm in Gemeinschaft mit ISAEFF mittels sinnreich ausgedachter Methoden die Vorgänge im Organismus des aktiv oder passiv immunisierten Tieres Schritt für Schritt zu verfolgen. Die Untersuchungen wurden mit verschiedenen Bakterien vorgenommen, speziell aber mit Vibrionen, von denen wiederum der Erreger der Cholera besonders exakte Versuchsbedingungen gewährleistete. Auf diese Weise sind fast alle unsere Kenntnisse über die feineren Vorgänge bei der Wirkungsweise baktericider Sera auf Grund von Untersuchungen an dieser Bakterienspecies gewonnen.

Injiziert man einem Meerschweinchen, das gegen Cholera aktiv vacciniert ist, das 5—10fache einer sicher tödlichen Dosis, etwa eine Oese von 2 mg Fassungsgewicht einer virulenten Agarkultur in die Bauchhöhle oder impft man ein normales Meerschweinchen mit der gleichen Dosis, der eine ausreichende Menge Choleraimmunserum eines anderen Tieres zugesetzt ist, so kann man, wie das R. PFEIFFER zuerst gethan hat, die Veränderungen, die sich innerhalb der Bauchhöhle unter dem Einflusse der Sera abspielen, studieren, wenn man von Zeit zu Zeit mit Glaskapillaren Proben des Bauchhöhleninhaltes entnimmt. Man sieht dann, wie in allen Fällen, in denen ein genügender Schutz durch aktive oder passive Immunisierung erreicht ist, die injizierten Vibrionen rapide zu Grunde gehen.

Die schwieriger zu beobachtenden Vorgänge der Bakteriolyse der Typhusbazillen und der Pestbakterien sind zuerst von PFEIFFER & KOLLE, sowie von KOLLE (Pest) studiert worden. Bei den Pestbazillen verläuft der Prozess der Bakterienauflösung unter dem Einflusse des Pestserums außerordentlich langsam, und, bei Benutzung vollvirulenter Kulturen, unter Mitbeteiligung der Leukocyten, worauf MARKL besonders hingewiesen hat.

Die Mikroorganismen werden zuerst unbeweglich, quellen dann auf und schrumpfen zu kleinen Kügelchen zusammen. Dieselben haben zum Teil noch eine deutliche Eigenbewegung, was beweist, dass auch lebende Vibrionen der Auflösung anheimfallen. Die Kügelchen nehmen zunächst noch den Farbstoff ziemlich gut auf und bieten das Aussehen von Mikrokokken dar. Sie nehmen im weiteren Verlaufe des Prozesses mehr und mehr an Größe ab und man kann direkt verfolgen, wie ihre Substanz in der Exsudatflüssigkeit sich auflöst, ganz so, wie Zucker in Wasser (R. PFEIFFER) oder wie Wachsstäbchen, die in heißes Wasser eingetaucht werden (WASSERMANN).

METSCHNIKOFF leugnet die völlige Auflösung der Granula, weil er im Hängetropfen des granulahaltigen Peritonealexsudates mit Cholera vaccinierter Meerschweinchen die Kügelchen selbst bei tagelanger Beobachtung nicht ganz verschwinden sah; das liegt aber nur daran, dass außerhalb des Organismus, wie PFEIFFER stets betont hat, die Intensität der bakteriolytischen Wirkung verringert ist.

Auch KRAUS & CLAIRMONT[16] haben bei ihren Versuchen über die bakteriolytische Funktion des normalen Taubenserums gegenüber B. coli im Hängetropfen auf dem geheizten Objekttisch ein weiteres Fortschreiten der Auflösung über die Kügelchenbildung hinaus (wie sie in peritoneo auftritt) nicht beobachten können.

Sie beschreiben sehr ausführlich die Veränderungen, die das Bakterium unter dem Einflusse der Serumwirkung erleidet, wie folgt:

Nach 20—30 Minuten quellen die Stäbchen auf; es ändert sich ihr Lichtbrechungsvermögen. Dann bilden sich aus den walzenförmigen Stäbchen Keulenformen; das breite Keulenende schwillt im weiteren Verlaufe mehr und mehr an und nimmt Kugelform an, während das schmale Ende allmählich ganz verschwindet. Selten wird eine »direkte« Entstehung der Kügelchen aus den Bakterien beobachtet, indem ohne weitere Metamorphose der Längsdurchmesser des Stäbchens auf Kosten des Querdurchmessers bis zur völligen Gleichheit abnimmt.

Besonders eingehend hat auch RADZIEWSKI[178] im PFEIFFERschen Institut die Veränderungen, die der Choleravibrio, B. pyocyaneus, B. typhi, Diplococcus lanceolatus, Streptococcus, Milzbrandbacillus im Peritoneum erleidet, an gefärbten Präparaten studiert.

Er benutzte zur Färbung eine 1 : 30 mit Aq. dest. verdünnte Karbolfuchsin- oder EHRLICHsche Gentianaviolettlösung (Färbedauer ca. 1 Stunde)*).

Neben der Auflösung der Vibrionen im freien Peritoneum findet aber auch besonders dann, wenn bei geringen Dosen von Immunserum der Prozess der Bakteriolyse sich sehr in die Länge zieht, eine Phagocytose statt. Besonders findet man die Vibrionen in den das Omentum bedeckenden Leukocyten.

Wertbestimmung (Titrierung) des Serums.

Diejenige Dosis des Serums, die im Meerschweinchenversuch gerade noch ausreicht, um das Tier vor dem zehnfachen Multiplum der Dosis letalis zu schützen, bezeichnet PFEIFFER[167, 168] als den *Titer des Serums* oder als *Immunitätseinheit* = I.-E. Die von R. PFEIFFER ausgearbeitete Wertbestimmungsmethode ist von einer geradezu quantitativen Genauigkeit, indem sich der Schutzwert eines Serums bis auf Bruchteile eines Milligramms absolut zuverlässig bestimmen lässt. Grundbedingung ist natürlich, dass man für vergleichende Versuche gleich schwere Tiere benutzt.

Nach PFEIFFER eignen sich am besten Tiere von 200 g Gewicht. Die zur Injektion kommende Flüssigkeitsmenge soll immer 1 ccm betragen, in dem die abgestuften Mengen des Serums mit der Virusdosis (1 Oese) Kulturmasse gemischt werden (Mischungsmethode). Die zur Verwendung kommende Agarkultur soll gegen 18—24 Stunden alt sein.

Die Injektion erfolgt, nachdem die Bauchhaut vorher durch einen Scherenschnitt getrennt ist, mit stumpfer Kanüle. Von Zeit zu Zeit werden mittelst Glaskapillaren Proben des Bauchhöhleninhaltes entnommen und in ihnen das PFEIFFERsche Phänomen oder die Zunahme der Vibrionen beobachtet, je nachdem die eingegebene Serummenge für den Schutz des Tieres ausreichend war oder nicht.

Diese Methode der Wertbestimmung des Serums, wie sie von PFEIFFER speziell für Cholera- und Typhusantisera ausgearbeitet ist, ist natürlich nicht für alle antibakteriellen Sera brauchbar, erfordert vielmehr je nach der Art der Infektionserreger und der zur Titrierung benutzten Tiere Abweichungen in verschiedener Richtung.

ARONSON[179] z. B. bezeichnet in Uebereinstimmung mit der Methode von MARX[180] zur Prüfung des Schweinerotlaufserums ein Streptokokkenserum, von dem 0.01 ccm Mäuse vor einer für Kontrolltiere in 2—3 Tagen tödlichen Dosis schützt, als »Normalserum«. Von diesem enthält 1 cmm eine »Immunisierungseinheit«. Stärker wirkende Sera bezeichnet er als »zehnfach u.s.w. normal«.

Bezüglich der Details der Wertsbestimmungsmethoden für die verschiedenen Immunsera muss auf die Kapitel über die Immunität bei den einzelnen Krankheiten in diesem Bande verwiesen werden.

Ganz allgemein aber sei bemerkt, dass zur Austitrierung der Sera die Methode des Tierexperimentes den Reagenzglasversuchen bei weitem vorzuziehen ist; das gilt nicht nur für die Wertbestimmung der Sera zu Heilzwecken, sondern auch für das Laboratoriumsexperiment.

Denn auch bei der scheinbar genausten Einhaltung aller Kautelen wie sie z. B. in einer später zu besprechenden Versuchsanordnung von NEISSER & WECHSBERG[181] erfolgte, liefert der Reagenzglasversuch häufig ganz andere Resultate als das allerdings kostspieligere und umständlichere Tierexperiment. Die Uebertragung der Verhältnisse in vitro auf die in corpore führt nur zu leicht zu falschen Schlussfolgerungen.

---

*) Bei kurzdauernder Färbung tingieren sich nur die in den Leukocyten befindlichen Granula, während die große Menge der freiliegenden ungefärbt bleibt und der Beobachtung daher entgeht.

Es bestehen, wie sich aus PFEIFFERS & WASSERMANNS[147] Versuchen ergiebt, zwischen den Mengen des spezifischen Serums und der Menge der zur Auflösung gebrachten Vibrosubstanz gesetzmäßige Beziehungen. Allerdings tritt die Proportionalität nur innerhalb enger Grenzen hervor und hört z. B. für Typhus und Cholera bei Dosen des Virus, die ein mehrfaches Multiplum der normalen Dosis betragen (2 mg), auf.

WALKER[182] ist es angeblich gelungen, bei Typhus Tiere gegen Multipla der tödlichen Dosis mit Hilfe von entsprechenden Multiplis von Pferdeimmunserum zu schützen.

Er nimmt an, dass wenigstens bis zu einem gewissen Multiplum der Dosis minima letalis der Mangel an Immunkörpern an den negativen Resultaten PFEIFFERS schuld sei. Er deduziert, dass bei Bestimmung des Titers eines Serums etwa für neun Zehntel der Dosis letalis die zur Bakterienauflösung nötigen bactericiden Kräfte vom normalen tierischen Organismus selbst geliefert werden und nur gegenüber dem Rest das Immunserum in Betracht komme. Bei Verwendung von drei Dos. let. min. und drei Multiplis des Titerwertes des Serums wäre danach eine Serummenge eingespritzt, die an sich nur zur Neutralisierung von drei Zehntel der Bakteriendosis ausreicht, wozu noch für neun Zehntel die natürlichen Schutzkräfte des Organismus kämen, so dass noch für $3 - 3/10 - 9/10 = 18/10$ der Bakteriendosis kein Immunserum zur Verfügung stände. Durch eine entsprechende Steigerung der Serumdosis gelang es WALKER, die Tiere gegen ein Multiplum der Dosis letalis minima zu schützen. Doch hat diese Steigerung der Vaccindosis auch bei WALKER eine obere Grenze, bei der dann auch eine noch so starke Vermehrung der Immunserumdosis ohne Einfluss ist.

Diese WALKERschen Beobachtungen stehen mit PFEIFFERS Resultaten nur scheinbar in Widerspruch, denn man hat nur zu erwägen, dass PFEIFFER zur Titrierung seiner Sera nicht die Dosis minima letalis sondern bereits das Zehnfache derselben benutzte, womit dann die Grenze der Bakterienmenge nahezu erreicht war, oberhalb derer keine Serumquantität mehr Schutz verlieh.

Auch ARONSON[179] hat behauptet, dass er mit Hilfe seines Antistreptokokkenserums gegen große Multipla der Dosis letalis immunisieren könne. Dabei wächst die zur Immunisierung nötige Serumdosis weit langsamer als die zur Infektion verwendete Bakterienmenge. Bei der Streptokokkeninfektion liegen aber die Verhältnisse anders als bei Typhus u. s. w., da die Dosis letalis minima von Streptokokken für die äußerst empfänglichen Versuchstiere viel tausendmal niederer liegt, als bei Typhus oder Cholera, so dass hier eher das Immunserum auch gegen Multipla der Dosis letalis minima schützen kann.

Die bakteriolytische Funktion des Immunserums ist eine spezifische.

Die Entdeckung der Spezifität der bakteriolytischen Sera, die zu so wichtigen Folgerungen für die Diagnostik geführt hat, ist das Verdienst R. PFEIFFERS. PFEIFFER hat zuerst gezeigt, dass nur die mit Cholera vorbehandelten oder durch Choleraserum geschützten Meerschweinchen die Choleravibrionen zu vernichten imstande sind, dass aber andere Vibrionenarten und überhaupt andere Bakterien in keiner Weise beeinflusst werden. Er konnte zeigen, dass in der Bauchhöhle eines Meerschweinchens, das mit Cholera vorbehandelt war, aus einem Gemisch von Vibrio Cholera und Vibrio Nordhafen nur die Cholerabazillen der Vernichtung anheimfielen und umgekehrt bei der Injektion der gleichen Bakterienmischung in ein vorher gegen Vibrio Nordhafen vorbehandeltes Tier nur dieser Vibrio aufgelöst wurde, obwohl er an und für sich viel virulenter ist als der KOCHsche Kommabacillus. Ebenso lagen die Verhältnisse, wenn man die Sera der entsprechenden Tiere mit den Bakterien zur passiven Immunisierung in die Bauchhöhle eines normalen Tieres injizierte.

So konnte PFEIFFER auf Grund der Eindeutigkeit der Resultate dieser Versuche folgenden Schlusssatz aussprechen:

»Die Veränderungen, welche das Blut von Meerschweinchen bei der Immunisierung mit den Cholerabakterien oder den Nordhafenvibrionen erfährt, sind durchaus spezifischer Natur und verleihen nur gegen diejenige Vibrionenart Schutz, mit welcher der Immunisierungsprozess stattgefunden hat, während derartiges Serum allen fremden Bakterienspecies gegenüber keine andere Wirkung ausübt, wie das Serum normaler Meerschweinchen.«

Mit Hilfe dieser Methode war ein Verfahren von einschneidender Wichtigkeit gewonnen worden, das absolut zuverlässig gestattet, morphologisch und im Wachstum sich gleich verhaltende Bakterien verschiedener Species auf einwandfreie Weise voneinander zu trennen. Mit dieser Reaktion war endgiltig die von KOCH aufgestellte Lehre der Spezifität des Cholerabacillus absolut einwandfrei erwiesen.

In analoger Weise wie gegenüber der Cholera wurden bald darauf baktericide spezifische Sera gegenüber Typhus von PFEIFFER & KOLLE sowie von LÖFFLER & ABEL[183], gegenüber B. pyocyaneus von DUNBAR[184] WASSERMANN[152] sowie von GHEORGIEWSKY[185], gegen die Spirochaeta Obermeieri von SAWTSCHENKO[186a, 186, 187] und später noch gegen eine große Reihe von anderen Bakterienspecies hergestellt.

Auch durch Injektion von Sporen hat neuerdings DEFALLE[188] einen bakteriolytischen Antikörper erzeugt. Seine Produktion kommt sicher nicht durch ausgekeimte vegetative Formen zustande, denn sie gelingt auch nach Injektion von bei 115° (im Autoklaven) abgetöteten Sporen.

Einwand gegen die Theorie der spezifischen Schutzwirkung.

Die neue Lehre der Spezifität wurde anfangs heftig bekämpft. KLEIN[189], SOBERNHEIM[190] und C. FRÄNKEL & SOBERNHEIM[191], C. FRÄNKEL[192] traten alsbald mit Veröffentlichungen hervor, denen zufolge es ihnen gelungen war, auch durch Behandlung von Meerschweinchen mit anderen Bakterien, die ähnliche Vergiftungserscheinungen wie die Cholera beim Meerschweinchen auszulösen imstande sind, eine Immunität gegen Cholera zu erzielen.

Auf Grund derartiger Versuche konnte C. FRÄNKEL zu der Vorstellung kommen: »die künstliche Immunität bei der Laboratoriumscholera der Meerschweinchen entbehrt durchaus der spezifischen Bedeutung. Es handelt sich hier um eine allgemeine Proteïninfektion und Proteïnimmunität.« SANARELLI[193] konnte sogar durch Injektion von Muskarinsalzen eine Immunität der Tiere gegen Cholera erzielen.

Die Versuche schienen dazu angethan, sowohl die PFEIFFERschen Anschauungen über den Charakter des Choleragiftes wie die Lehre von der Spezifität der Vibrionen über den Haufen zu werfen. PFEIFFER konnte jedoch in zum Teil gemeinschaftlich mit ISSAEFF[194] unternommenen Versuchen zeigen, dass die an und für sich richtigen Versuche seiner Gegner auf falscher Deutung beruhen.

Die Erhöhung der nicht spezifischen Schutzkräfte ist nicht auf echte Immunität, sondern auf eine Erscheinung, die von PFEIFFER & ISSAEFF mit dem Namen »Resistenz« belegt wurde, zurückzuführen.

Diese Autoren konnten zeigen, dass man beim Meerschweinchen durch vorherige Injektion von verschiedenen Substanzen, die eine Entzündung auszulösen imstande sind, einen gewissen allgemeinen, d. h. nicht spezifischen

Schutz gegen Bakterien erzielen kann, der im Stadium der Höhe der Entzündung am wirksamsten ist und bis zu deren Abklingen vorhält. So gelang es ISAEFF durch vorherige Injektion verschiedener Flüssigkeiten dem normalen Meerschweinchen einen Schutz gegen die tödliche Dosis des Choleravibrio zu verleihen. Bezüglich der Fähigkeit, diese Resistenz zu erzeugen, folgen aufeinander in seinen Versuchen: physiologische Kochsalzlösung, Bouillon, Harn, Blutserum, 2proz. Nukleïnlösung, Tuberkulin. Natürlich wirken Bakterien in einer Dosis, die noch nicht den Tod des Versuchstieres, sondern nur eine Entzündung des Peritoneums hervorruft, in der gleichen Weise, wie dieses KLEIN [167] und SOBERNHEIM [168] demonstriert haben. Die erhöhte Schutzkraft des normalen Organismus hat jedoch keine Beziehungen zur spezifischen Immunität. Die Schutzwirkung verliert sich in wenigen, höchstens 10—14 Tagen mit dem Verschwinden der Entzündungserscheinungen, während die echte spezifische Immunität bei den Versuchstieren über Monate hinaus in unveränderter Intensität erhalten bleibt.

Impft man die vorher mit anderen Bakterien oder den erwähnten Resistenz verleihenden Substanzen behandelten Meerschweinchen erst am zehnten Tage nach der (nicht spezifischen) Vorbehandlung mit Cholera, so ist der ursprüngliche Schutz verloren gegangen. Vor allem konnten PFEIFFER & ISAEFF zeigen, dass das Serum mit Bakterien vorbehandelter Meerschweinchen passiv ein Schutzvermögen ausschließlich gegenüber denjenigen Bakterien zu entwickeln imstande war, mit denen sie vorbehandelt waren.

Mit diesen Resultaten ist der Einwurf FRÄNKELS, dass die von PFEIFFER als *spezifisch* bezeichneten Erscheinungen auf eine *allgemeine* bactericide Immunität zurückzuführen seien, unwiderruflich widerlegt, und die Lehre PFEIFFERS von der Spezifität ist seitdem nicht wieder bekämpft worden, vielmehr konnten alsbald einwandfreie Untersucher, wie DUNBAR [195], FUNK [196], METSCHNIKOFF [197], BORDET [198] und nach diesen viele andere die Richtigkeit seiner Resultate vollinhaltlich bestätigen.

So stellt heute das PFEIFFERsche Phänomen eine Reaktion dar, die zum unveräußerlichen Rüstzeug des Bakteriologen gehört und auch für den Kliniker von großer Bedeutung ist, so dass eine kurze Schilderung der Methode für die Zwecke der Praxis an dieser Stelle angebracht sein dürfte.

Wie mit jeder der spezifischen Serumreaktionen, von denen die PFEIFFERsche, obzwar die kostspieligste und umständlichste, aber auch hinsichtlich der Spezifität die exakteste ist, verfolgen wir auch mit dieser in praxi zwei Zwecke.

1. Identifizierung einer unbekannten Bakterienart mit Hilfe eines bekannten wirksamen Immunserums, dessen Titer bestimmt ist (»*Testserum*«).

2. Identifizierung einer unbekannten Krankheit mit Hilfe einer bekannten als Erreger der Krankheit verdächtigen Bakterienspecies mittelst des Serums des Patienten.

ad 1. Die Kultur muss für die zur Prüfung zu verwendenden Tiere eine gewisse, bekannte Virulenz haben, die Bruchteile einer Oese von 2 mg Fassungsgewicht betragen soll; am geeignetsten sind Kulturen, deren Virulenz derjenigen, die zur Titrierung des Testserums benutzt wurde, möglichst gleichkommt (eventuell Virulenzsteigerung durch Tierpassagen oder Abschwächung bis zum gewünschten Grade).

Das Gewicht der Tiere muss das gleiche sein wie bei den Tieren, die zur Titrierung des Testserums benutzt wurden.

Tier Nr. 1 erhält: 1 Oese einer 18 Stunden alten Agarkultur (Multiplum der Dosis letalis) und das mindestens 2-, höchstens 10fache der Testserummenge, die dem Titer entspricht, in 1 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt intraperitoneal.

Tier Nr. 2 erhält: die gleiche Virusdosis sowie von der gleichen Species, von der das Immunserum stammt, eine bestimmte Dosis Normalserums (wie bei Tier Nr. 1 alles in 1 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt). Die Dosis kann bei Verwendung wirksamen Immunserums das 20—50- und Mehrfache, bei weniger wirksamen das 5—10fache der Immunserumdosis betragen.

Ist die zu bestimmende Bakterienart mit der bekannten, die zur Erzeugung des Immunserums gedient hat, identisch, so erfolgt bei dem Tier Nr. 1 eine rapide Auflösung der Bakterien in der Bauchhöhle, die in ihrem Verlaufe nach der Methode von Pfeiffer & Issaeff verfolgt werden kann.

Beim Tier Nr. 2 erweist sich das Multiplum des normalen Serums als wirkungslos und der Organismus erliegt der forschreitenden Infektion*).

Ist dagegen die Bakterienart nicht die gleiche, die zur Erzeugung des Immunserums gedient hat, so sterben beide Tiere unter starker Vermehrung der eingebrachten Bakterien.

ad 2. Die Kultur soll eine genau bekannte mittlere Virulenz haben, wie sie von der ad 1 zu verwendenden beschrieben wurde.

Tier Nr. 1 erhält: von der gleichen Species von der das Patientenserum stammt eine Dosis Normalserums (die an sich, wie aus Vorversuchen feststeht, nicht ausreicht, um das Versuchstier vor 1 Oese Kultur [dem Multiplum der Dosis letalis] zu schützen) + 1 Oese Kultur in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal.

Tier Nr. 2 erhält: den höchstens 10. Teil der Dosis des Tieres Nr. 1 an Patientenserum + 1 Oese Kultur in 1ccm physiologischer Kochsalzlösung.

Ist der Erreger, mit dem die Tiere geimpft wurden, mit dem identisch, der die Krankheit bedingt hat, so tritt bei Tier Nr. 2 die Bakteriolyse ein (vorausgesetzt, dass bereits vom Patienten genügend bakteriolytische Schutzstoffe gebildet sind), während Nr. 1 der Infektion erliegt.

Im Gegensatze zur Agglutination, für die bei den verwandten Bakterienarten die Spezifität keine absolute ist, indem z. B. ein Typhusimmunserum auch Colirassen stärker beeinflusst als Normalserum (Gruppenreaktion), scheint die bakteriolytische Spezifität eine strengere zu sein. Es sind nur wenige Beobachtungen bekannt, dass ein Immunserum auch bei verwandten Bakterienspecies eine geringe Schutzwirkung hervorgerufen hat.

Nach Löffler & Abel[199] wirkte Typhusimmunserum im geringen Grad auch bei gewissen Coliarten und, wie Dünschmann[200] schon gefunden hatte, Rauschbrandserum gegenüber dem Erreger des malignen Oedems.

Eigenschaften der spezifischen Schutzstoffe.

Die spezifischen bakterienauflösenden Schutzstoffe belegte Pfeiffer mit dem nichtsvorgreifenden Namen »*Antikörper*« des Serums. Dieselben entwickeln sich bei den verschiedenen Tierspecies und individuell in verschiedenem Maße, quantitativ bis zu einem gewissen Grade abhängig von der Dosis des Virus, wie das die Untersuchungen von Ascher[201], Mertens[202] und Friedberger[203] gezeigt haben.

Nach Ascher existiert für Cholera innerhalb gewisser Grenzen bei subkutaner Impfung eine Abhängigkeit des Grades der erzielten Immunität von der Bakteriendosis.

Dies Verhältnis tritt jedoch nur bei größeren Differenzen der Virusdosen zutage, während Dosen von jeweils 3 und 1, $^1/_2$ und $^1/_4$ Agarröhrchen, $^1/_5$ und $^1/_{10}$ Oese eine gleich starke Reaktion beim Kaninchen auslösen.

---

*) Ist man wegen Mangel eines hochwertigen Immunserums gezwungen, eine zu große Dosis Normalserum zu verwenden, so kann leicht bei dem Tier Nr. 2 infolge der bakteriolytischen Kräfte des Normalserums Auflösung der Bakterien erfolgen. Steht also kein sehr wirksames Immunserum zu Verfügung, so ist es, um Fehler zu vermeiden, erforderlich, das Normalserum vorher zu titrieren, und dem Tier Nr. 2 eine Dosis zu geben, die um ein Mehrfaches über dem Titer liegt, ohne dem des Immunserums zu nahe zu kommen.

Mertens fand bei Vergleichsversuchen mit subkutaner und intravenöser Impfung von Choleravibrionen bei letzterem Verfahren einen durchschnittlich 150mal höheren Titer des Serums.

Friedberger ermittelte als Grenzdosis, die bei intravenöser Verimpfung von Choleravibrionen noch Antikörperbildung auszulösen vermag, $^1/_{5000}$ Normalöse einer bei 60° abgetöteten Agarkultur (Normalöse von 2 mg Fassungsgewicht). Bei diesen minimalen Mengen zeigte sich ausgesprochener als in den vorerwähnten Versuchen von Ascher eine Abhängigkeit der Antikörperbildung von der Virusdosis.

Die Immunisierung mit kleinen Dosen scheint besonders geeignet, die Intensität der Antikörperbildung unter dem Einfluss gewisser Eingriffe im Vergleich mit Kontrolltieren zu studieren. Auf diese Weise hat Friedberer[204] konstatiert, dass die einmalige Eingabe einer berauschenden Alkoholdosis zugleich mit der Choleravaccination die Intensität der Schutzkörperbildung im Vergleich zu nicht mit Alkohol behandelten Kontrolltieren um das durchschnittlich 2,5fache steigert. Umgekehrt bewirkt eine mehrere Wochen bis Monate lang fortgesetzte Darreichung des Alkohols vor der Vaccinierung eine Verminderung der Antikörperproduktion um das durchschnittlich 16fache des Wertes bei Kontrollen.

Durch die gleichzeitige Vaccinierung mit zwei Bakterienarten wird der Titer des Serums für die eine der beiden Bakterienarten nach Friedbergers Untersuchungen gleichfalls bedeutend herabgesetzt.

Bei den von Kolle[205, 206] mit kleinen Dosen von Cholera künstlich immunisierten Menschen tritt eine quantitativ enorme und lange andauernde Schutzwirkung ein (bis zu einem Jahre und länger; Titer bis zu 0,0015 gegen 0,6 normal und 0,01 beim Rekonvaleszenten).

Beim Kaninchen erfolgt nach den Untersuchungen von Pfeiffer & Marx[207, 208] eine sehr rapide Antikörperbildung, die bereits am dritten Tage in Blutserum nachweisbar ist und am achten Tage ihren Höhepunkt erreicht.

Calmette & Breton[209] sahen den Titer des mit Typhus vaccinierten Meerschweinchens besonders hoch ansteigen, wenn nach mehreren, in etwa einwöchentlichen Intervallen erfolgten Injektionen das Tier mehrere Monate lang nicht behandelt wurde und dann wieder von neuem zweimal vacciniert wurde. Aehnliche Beobachtungen erhob Cole, ein Schüler Wassermanns (cit. nach Wassermann[161]). Es gelang ihm, bei Kaninchen, die vor Monaten mit Typhus geimpft waren, aber zur Zeit des Versuches keine Vermehrung ihres Antikörpergehaltes gegenüber der Norm besaßen, eine erneute Immunkörperbildung auszulösen, mit Dosen die unterhalb der für normale Tiere wirksamen Menge lagen.

Löffler & Abel[210] sowie Kollmann[211] gelang es durch häufige intraperitoneale Injektion kleiner Dosen von B. typhi resp. coli Meerschweinchen innerhalb weniger Stunden gegen ein hohes Multiplum der tödlichen Dosis unempfänglich zu machen. Diese Unempfänglichkeit ist nach Kollmann bei den geimpften Tieren noch nach 2 Monaten nachweisbar.

Die spezifischen Antikörper halten sich im Eisschrank und im Dunkeln sehr lange Zeit ohne Einbuße ihrer Wirksamkeit, auch bei Zusatz von $^1/_2$% Phenol.

Die Haltbarkeit scheint nach den vorliegenden Thatsachen eine fast unbegrenzte zu sein, denn die im Jahre 1895 von Pfeiffer zu seinen Versuchen benutzten Ziegensera, die mit $^1/_2$% Phenolzusatz im Eisschranke aufbewahrt worden waren, hatten, wie die Untersuchungen von Mertens[202] aus dem Jahre 1900 beweisen, ihre Wirksamkeit unverändert beibehalten. Auch heute, nach weiteren 3 Jahren, ist der Titer dieser Sera unverändert geblieben. $^1/_{15}$ g eines derartigen Serums Meerschweinchen mit der 10fach tödlichen Dosis von Choleravibrionen ins Peritoneum gebracht, bewirkt rapide Auflösung der Vibrionen.

Selbst 20stündige Einwirkung einer Temperatur von 60° schädigt die Antikörper kaum, wohingegen einstündige Erhitzung auf über 70° sie fast

vollständig vernichtet und einmaliges Aufkochen sie gänzlich zerstört. Gegenüber Fäulnisbakterien scheinen die Antikörper ziemlich resistent zu sein. Sie sind ebenso wie die Antitoxine nicht dialysierbar.

Die chemische Natur der Antikörper.

Emmerich, Tsuboi, Steinmetz & Löw[212] haben in dem Blute eines gegen Typhus immunisierten Hundes die wirksame Substanz im Serumalbumin gefunden und glauben, dass die Baktericidie ein rein chemischer Vorgang sei, beruhend auf einer spezifischen Eigenschaft des Alkaliserumalbuminats. Demgegenüber konnten Pfeiffer & Proskauer zeigen, dass im Gegenteil das wirksame Prinzip des Immunserums bei der Fällung mit Magnesiumsulfat zum größeren Teil am Globulin haftet und nur in geringen Mengen am Albumin, der Rest ist im Filtrat nachweisbar.

Die Antikörper haben jedoch, wie Pfeiffer & Proskauer[213] betonen, mit den Eiweißkörpern selbst nichts zu thun, werden vielmehr nur bei der Fällung mechanisch mit ihnen niedergerissen, denn nach Entfernung dieser Eiweißkörper durch Verdauung hat die übrigbleibende Flüssigkeit noch eine erhebliche Wirksamkeit. Ebenso tritt eine quantitative Einbuße an Schutzkraft des Serums nicht ein durch Entfernung der Nukleoalbumine bezw. Nukleïne. (Pfeiffer & Proskauer.)

Die Albumosen und Peptone des Serums sind ebenfalls nicht die Träger der spezifischen Wirkung. Das gleiche gilt von den stickstoffhaltigen und stickstofffreien dialysierbaren Stoffen des Blutes, im Gegensatz zu denen, wie erwähnt, die Antikörper nicht dialysieren.

Wichtig für die Auffassung der chemischen Natur der Immunkörper ist die Beobachtung der beiden Autoren, dass 3 Monate lang unter oft gewechseltem Alkohol gehaltene gehärtete Mengen von Immunserum durch Auslaugen mit destilliertem Wasser ein Produkt lieferten, das sehr reich an Choleraimmunkörper, aber fast eiweißfrei war.

Pfeiffer & Proskauer sind daher der Ansicht, dass die Choleraantikörper fermentartige Stoffe sind, die aber in spezifischer Weise auf ein bestimmtes Bakterienprotoplasma abgestimmt sind. Die einzigen bekannten Analoga stellen die Fermente der Hefezellen dar, die nach Untersuchungen von Emil Fischer nur Zucker von bestimmter chemischer Konstitution angreifen, während sie andere intakt lassen*).

Für die Fermentnatur der Immunkörper spricht auch die Thatsache, dass sie bei der Bakteriolyse nicht verbraucht werden in Analogie mit echten Fermenten (s. S. 534).

E. P. Pick[214] fand die bakteriolytischen Immunkörper des Choleraimmunserums bei der von ihm angewandten Fällungsmethode durch Halbsättigung mit Ammonsulfat ausschließlich in der Euglobulinfraktion. Zu den gleichen Resultaten kam Rodhain[215] bei seinen Untersuchungen mit Antistreptokokkenserum und Fuhrmann bei Versuchen über die hämolytischen Antikörper.

Wolff[216], der im Pfeifferschen Institut die Arbeit Picks einer Nach-

---

*) Die Differenzierung in der Spezifität der Fermente kann sogar noch weitergehen. Das Methylglykosid z. B. kommt in einer α- und in einer β-Form vor, die beide die gleiche Konstitution haben und sich nur durch die Stellung des Methylradikals im Molekül unterscheiden. Nach Fischer vermag nun das Emulsin der bitteren Mandeln nur das β-Methylglykosid zu spalten, die Maltase des Malzes nur das α-Methylglykosid, nicht die β-Form zu zerlegen.

prüfung unterzogen hat, konnte dessen Angaben keineswegs bestätigen. Er fand, dass neben dem Englobulin- auch die Fibrinoglobulinfraktion Immunkörper enthielt, dass aber etwa die Hälfte der Immunkörper in das Filtrat überging, wo sie nach seinen Beobachtungen durch die Einwirkung des Ammonsulfats relativ schnell zerstört wurde, so dass es den Anschein gewinnen kann, als ob das Filtrat frei von Immunkörpern wäre. Im übrigen verteilen sich die Immunkörper auf die Eiweißfraktionen nach WOLFFS Untersuchungen wie folgt:

Fibrinoglobulinfraktion . . . . . ca. $^1/_5$
Englobulin und Fibrinoglobulin . » $^3/_8$
Gesamtglobulin . . . . » $^1/_2$.

In einer Entgegnung hält PICK[217] die Richtigkeit seiner Resultate gegenüber WOLFF aufrecht.

Die Bildungsstätte der bakteriolytischen Immunkörper und die Bedingungen, die ihre Bildung beeinflussen.

Die Bildungsstätte der bactericiden Schutzstoffe wurde beim Kaninchen für Cholera durch Untersuchungen von PFEIFFER & MARX[207, 208], von WASSERMANN[218] für Typhus entdeckt.

Bei dieser Tierspecies findet, wie erwähnt, nach MARX eine rapide Bildung der Antikörper statt. Die Autoren gingen nun von der Erwägung aus, dass deren Produktion rascher vor sich gehen würde als ihre Abgabe an das Blutplasma, und dass es daher gelingen würde, sie anfangs in denjenigen Organen, die den Bildungsort darstellen, in stärkerer Konzentration als in den übrigen Teilen des Organismus nachzuweisen. Es wurden zu diesem Zwecke Extrakte der verschiedenen Organe zu verschiedenen Zeiten nach erfolgter Immunisierung der Kaninchen quantitativ auf ihren Schutzwert untersucht und mit dem Schutzwert des Serums des betreffenden Tieres verglichen. Bei diesen Versuchen ergab es sich, dass die Milz in der ersten Zeit nach der Vaccinierung einen bedeutend höheren Titer aufwies als das Serum, dass selbst zu einer Zeit, wo im Serum noch keine bakteriolytischen Antikörper nachweisbar waren, 24 Stunden nach der Impfung, die Milz bereits nicht unbeträchtliche Mengen dieser Stoffe enthielt.

Wenn man erwägt, dass diese Organe zum Teil sehr blutreich sind, so ergeben sich für das Parenchym noch viel höhere Werte.

Um die Frage zu entscheiden, ob die Schutzstoffe in der Milz autochthon entständen, oder dort nur zunächst deponiert würden, haben PFEIFFER & MARX Tieren Immunserum injiziert und fanden keine größere Anhäufung der Schutzstoffe in der Milz.

Im zeitlichen Fortschreiten des Immunisierungsprozesses nimmt der Antikörpergehalt der hämatopoëtischen Organe ab, der des Serums zu, bis ein Gleichgewicht hergestellt ist.

Aus diesen Versuchen schließen die Autoren mit Recht, dass die betreffenden Organe die Bildungsstätte der Immunkörper darstellen, zumal die übrigen: Gehirn, Medulla oblongata, Rückenmark, Speicheldrüsen, Nieren, Nebennieren, Leber, Thymus, Ovarien und Muskeln, anfangs weniger Schutzstoffe als das Serum enthalten. Ebenso ergab sich die bemerkenswerte Thatsache, dass die Leukocyten des Blutes sowie Eiterkörperchen von künstlich erzeugten Exsudaten einen bedeutend geringeren Titer aufweisen als das Serum.

Trotzdem die Milz nach den Untersuchungen von PFEIFFER & MARX eine so bedeutende Rolle beim Zustandekommen der Immunität spielt, so tritt doch auch bei entmilzten Tieren ein hoher Titer ein, indem andere Organe vikariierend für die Milz eintreten. Das vikariierende Eintreten dieser Organe bleibt jedoch in größerem Umfange nach den Untersuchungen von DEUTSCH[219] aus, wenn die Milz erst entnommen wird, nachdem die Immunkörperbildung schon begonnen hat (3—5 Tage nach der Impfung).

Die Untersuchungen von PFEIFFER & MARX bei Cholera und die von WASSERMANN an gegen Typhus immunisierten Kaninchen wurden sodann noch durch DEUTSCH[219] bei Typhus und durch CASTELLANI[220] bei Dysenterie bestätigt.

Nach METSCHNIKOFFS Beobachtungen findet während der Immunisierung eine Vermehrung der polynukleären Leukocyten statt. Er und DEUTSCH[201] nehmen nun an, dass es die mit den Bakterienprodukten beladenen Leukocyten sind, die von der Infektionsstelle nach Milz und Knochenmark auswandern und die Schutzstoffe als Endprodukt der intracellulären Verdauung ausscheiden. Für die Annahme, dass den hämatopoëtischen Organen wirklich den Leukocyten die Bildung der bakteriolytischen Antistoffe obliegt, fehlt jedoch jeder faktische Beweis.

Wenn es auch erwiesen ist, dass Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen die hauptsächlichsten Bildungsstätten der bakteriolytischen Antikörper sind, so sind sie es doch keineswegs für alle Arten von Antikörpern. Untersuchungen über Abrinantitoxine von RÖMER[221], der in dem primär geschädigten Konjunktivalsack die Bildung des Antiabrins nachwies, und Experimente von v. DUNGERN[222], der lokale Präzipitinbildung gegen Majablut in der vorderen Augenkammer des Kaninchens demonstrierte, dürfen uns wohl auch bezüglich der bakteriolytischen Antikörper den Schluss erlauben, dass die verschiedensten Zellarten Antikörper liefern können.

Sind die Schutzstoffe im Serum in aktiver Form enthalten?

Weitere sehr interessante Aufschlüsse über die Antikörper lieferten die Bestrebungen, nun auch in vitro die Baktericidie des Serums zu studieren.

Die im Eingange geschilderte baktericide Eigenschaft des Normalserums, die, wie gezeigt, immerhin eine gewisse Abhängigkeit der natürlichen Immunität vom baktericiden Vermögen erkennen lassen, gestattet die Vermutung, dass auch die Antikörper der Immunsera, wie PFEIFFER sagt, »geradezu als Desinfiziens« auf die Einsaat entsprechender Bakterien wirken mussten.

Es ergab sich jedoch, dass das hochwertige Serum von Cholerarekonvaleszenten in vitro und ebenso das hochwertige Choleraziegenserum zwar in Bestätigung der älteren oben angeführten Beobachtungen nach den neueren Untersuchungen von SOBERNHEIM[223] wirksamer war als das Normalserum, aber in Verdünnungen, in denen jenes im Organismus noch große Mengen von Mikroorganismen glatt vernichtete, schon gänzlich ohne Effekt war.

Mit ganz frischem Serum choleraimmuner Tiere oder mit dem Peritonealexsudat konnte PFEIFFER auch im Hängetropfen eine Kügelchenbildung der Vibrionen beobachten, die jedoch weit weniger intensiv war, als im Tierkörper, und auch nie zur vollkommenen Auflösung der Bakterien führte.

Durch kurzes Erhitzen auf 60° konnte PFEIFFER außerhalb des Tierkörpers auch die Fähigkeit dieser Flüssigkeit ganz vernichten.

Derartige Beobachtungen führten PFEIFFER notgedrungen zu der Anschauung, dass das Immunserum in 2 Modifikationen existiert. Die im Choleraserum enthaltenen immunisierenden Substanzen, welche an sich nur schwach entwicklungshemmende Eigenschaften besitzen, betrachtet er als eine Vorstufe der erst im Meerschweinchenperitoneum durch Hinzukommen »eines gewissen Etwas« sich bildenden spezifischen bakterienauflösenden Stoffe.

In dieser beständigen Form sind die Schutzstoffe im Tierkörper aufgespeichert (ähnlich wie das Glykogen, das als die inaktive stabile Form des Traubenzuckers zu betrachten ist) und werden im Bedarfsfalle in die aktive Form umgewandelt. Diese Umwandlung erfolgt unter dem Einflusse tierischer Zellen, vor allem der Peritonealendothelien. Die Wirkung der baktericiden Substanz ist, wie R. PFEIFFER zuerst scharf ausgesprochen hat, eine fermentartige.

Dass die Umwandlung der inaktiven Antikörper in die aktive Form nur in dem Maße erfolgt, als sie für die Vibrionenauflösung verbraucht wird, glaubte PFEIFFER durch folgenden Versuch nachweisen zu können: Ein Meerschweinchenexsudat, das nach erfolgter Auflösung der Vibrionen im Hängetropfen sich als gänzlich unwirksam erwies, war noch imstande, im Organismus des Meerschweinchens weitere Mengen von Cholerabazillen aufzulösen.

Durch die Annahme einer aktivierenden Substanz im Tierkörper selbst erklärt sich auch zwanglos die Tatsache, dass, wie R. PFEIFFER & WASSERMANN gefunden haben, nur bis zu einem gewissen Grade eine Proportionalität zwischen Virusmenge und Serummenge besteht, indem eben die Fähigkeit der Aktivierung im Organismus natürlich nicht unbeschränkt sein kann.

Nachdem R. PFEIFFER gefunden hatte, dass im Körper des immunisierten Tieres die fertigen Schutzstoffe scheinbar nur in geringer Menge vorhanden sind, gelang es METSCHNIKOFF[214, 215] zu zeigen, dass das aktivierende Prinzip auch im Peritonealexsudat normaler Meerschweinchen vorhanden ist und BORDET[216] wies es im normalen Serum nach. Es gelang ihnen durch diese Stoffe dem durch Erhitzen auf 56° gänzlich unwirksam gemachten Immunserum auch im Reagenzglas wieder bakteriolytische Fähigkeiten zu verleihen: Vorgänge, die man als Inaktivierung, Reaktivierung bezeichnet. R. PFEIFFER macht allerdings darauf aufmerksam, dass die auflösende Wirkung gegenüber der im Organismus in dieser Versuchsanordnung doch nur eine äußerst beschränkte ist.

Die Möglichkeit der Reaktivierung des Serums in vitro führte BORDET zu folgender von der PFEIFFERS etwas abweichenden Auffassung über die Natur der die Bakteriolyse bedingenden Faktoren: Während PFEIFFER annahm, dass das Immunserum die Schutzstoffe in einer unwirksamen Form enthalte, aus der sie erst durch die aktive Zellthätigkeit des tierischen Organismus in die wirksame Modifikation übergeführt würden, nimmt BORDET an, dass die Auflösung der Vibrionen durch das spezifische Immunserum auf der Wirkung *zweier* Substanzen beruht, von denen die eine (stabilere) durch einen spezifischen Immunisierungsprozess entsteht (Antikörper, »substance préventive«) und durch das Hinzutreten einer zweiten (»substance bactericide«) im Normalserum vorhandenen in die aktiv wirksame bakterienauflösende Form umgewandelt wird.

Der Unterschied zwischen der Auffassung PFEIFFERS und BORDETS besteht im wesentlichen nur darin, dass ersterer für die Aktivierung des Serums die Thätigkeit des tierischen Organismus für ausschlaggebend hielt, während letzterer beweisen

konnte, dass die Aktivierung auch in vitro durch normale frische Körperflüssigkeiten erfolgt. Gemeinsam ist in der beiderseitigen Auffassung der komplexe Charakter des Bakteriolysins i. e. seine Zusammensetzung aus zwei Komponenten. Durch die von BORDET[227-231] selbst und dann von EHRLICH & MORGENROTH[232] studierten analogen Verhältnisse bei der Hämolyse durch spezifische Sera wurde die Richtigkeit der BORDETschen Auffassung bestätigt.

Die Ehrlichsche Theorie.

Unsere Kenntnisse über das Verhältnis der Komponenten, die das Bakteriolysin zusammensetzen sind dann auf Grund der sogleich näher zu besprechenden genialen Seitenkettentheorie EHRLICHS[233–238] in jüngster Zeit weiter entwickelt worden, zum großen Teil durch Thatsachen, die beim Studium der Vorgänge, wie sie sich in cytolytischen, speziell in hämolytischen Seris abspielen, gewonnen wurden.

Schon BUCHNER sowie DAREMBERG[24] haben als erste darauf aufmerksam gemacht, dass zwischen der keimtötenden Fähigkeit eines normalen Blutserums und der, rote Blutkörperchen einer fremden Art aufzulösen, weitgehende Analogieen bestehen, weshalb BUCHNER diese beiden Funktionen *einem* einheitlichen »Alexin« zuschrieb.

Es hat sich aber auch ergeben, dass durch Behandlung mit Erythrocyten und anderen Zellen einer fremden Tierspecies in dem Blute des damit behandelten Tieres Prozesse ausgelöst werden, die zur Bildung von Stoffen führen, welche gegenüber den fremden Zellen in ähnlicher Weise spezifisch wirken, wie die bakteriolytischen Antikörper gegenüber den betreffenden Bakterienspecies.

Diese für das Studium der gesamten Immunitätslehre bahnbrechende Entdeckung wurde von BORDET[227] gemacht. Zu gleichen Resultaten kamen unabhängig von ihm LANDSTEINER[239] und v. DUNGERN[240].

In Anbetracht der weitgehenden Analogieen, die sich zwischen cytolytischen und bakteriolytischen Immunseris ergeben haben, scheint es von Wichtigkeit, darauf hinzuweisen, dass die Uebereinstimmung doch keine absolute ist.

Blutkörperchen und andere Zellen höher organisierter Tiere sind Gebilde, die an sich eine viel weitgehendere Differenzierung erfahren haben und ganz andere funktionelle Eigenschaften besitzen wie einzellige Organismen, die selbständige Lebewesen darstellen. So besteht denn ein fundamentaler Unterschied wenigstens im Endeffekt der beiden Prozesse, der in den einschlägigen Arbeiten nicht genügend hervorgehoben zu werden scheint.

Bei den hämolytischen bezw. cytolytischen Prozessen handelt es sich nie um eine Auflösung, sondern nur um ein Absterben der betreffenden Zellen, das bei den Erythrocyten z. B. im Austritt des Hämoglobins seinen markanten Ausdruck findet.

Es wäre daher für derartige Sera, nachdem auch die EHRLICHsche Schule, wie sich aus der jüngsten vortrefflichen Zusammenstellung von SACHS ergiebt, die Thatsache betont, dass es sich nur um einen Zellentod handelt, der Name hämotoxisches Serum bezeichnender.

Bei den Bakterien handelt es sich um eine vollständige Auflösung der Zellenindividuen, wobei möglicherweise Fermente, die den Bakterien selbst angehören, die letzten Stadien des Prozesses bedingen. (DANYSCZ[241].)

Das Fehlen der völligen Auflösung der Blutkörperchen u. s. w. wäre auf einen Mangel eines autolytischen Fermentes in den betreffenden weitgehender differenzierten Zellen zurückzuführen.

Es existiert aber in der hämolytischen Litteratur nur eine einzige Beobachtung von Krompecher[242], der eine weitgehende, wenn auch nicht vollständige Zerstörung der Blutkörperchen des Frosches durch hämolytisches Kaninchenserum (gewonnen durch Vorbehandlung eines Kaninchens mit Froschblutkörperchen) beobachtet hat. Neuerdings hat Landau[242a] ähnliche Befunde erhoben.

Die Analogie zwischen hämolytischen und bakteriolytischen Prozessen besteht somit nur in den ersten Stadien. Wie dem aber auch sei, jedenfalls haben die nebeneinander herlaufenden und vielfach ineinander übergreifenden Versuche über bakteriolytische und hämolytische Sera gegenseitig die Kenntnis der betreffenden Prozesse gefördert und es können bei der Betrachtung der bakteriolytischen Prozesse die Resultate, die beim Studium anderer spezifischer Zellsera, speziell der hämolytischen, gewonnen worden sind, nicht außer acht gelassen werden.

Die geistvolle Theorie Ehrlichs[243—248], die sich für die Erforschung der einschlägigen Verhältnisse als von so großem heuristischen Werte herausgestellt hat und heute im Mittelpunkt der gesamten biologischen Forschung steht, kann natürlich weder in ihrer Entwicklung, die zum Teil von der von Ehrlich begründeten histologischen Farbchemie ausgeht, noch in ihrem ganzen Aufbau an diese rStelle ausführlich besprochen werden. Wir müssen uns vielmehr darauf beschränken, die Vorstellungen, die speziell über die Wirkungsweise der baktericiden Sera in dieser Theorie niedergelegt sind, kurz zu skizzieren: ohne leider auf die ingeniösen Versuche, die fast durchgehend mit hämolytischen Seris angestellt sind, an dieser Stelle allzuviel eingehen zu können.

Nach Ehrlich[244] stellen die spezifischen Schutzstoffe keinen dem Haushalt des Organismus ursprünglich fremden Bestandteil dar, er sieht vielmehr in der Immunität nur ein Kapitel der allgemeinen Ernährungsphysiologie.

»Der eminent zweckmäßige Modus der Bakteriolyse erklärt sich so in der einfachsten Weise als das Widerspiel uralter Protoplasmaweisheit.« (Ehrlich.)

Nach den Anschauungen Ehrlichs, wie sie zuerst in seiner klassischen Arbeit »Ueber das Sauerstoffbedürfnis des Organismus«[248] dargestellt sind, besteht das Protoplasma aus einem Leistungskern und zahlreichen an diesem sitzenden Seitenketten: »*Rezeptoren*« — »*Haptine*«.« Letztere haben die Funktion, vermöge ihrer Konfiguration sich mit den Nahrungsstoffen chemisch zu verbinden, sofern diese zu ihnen passende Atomkomplexe besitzen, die sich zu den betreffenden Seitenketten (Rezeptoren), (nach einem Bild von E. Fischer), wie Schlüssel zum Schloss verhalten.

Ehrlich nimmt an, dass in den Zellen neben den gewöhnlichen Rezeptoren, welche der Aufnahme relativ einfacher Materialien dienen, noch eine höhere Art Rezeptoren vorhanden ist, um hochmolekulare Eiweißstoffe zu verankern. Derartige Riesenmoleküle sind an sich für die Zellernährung nicht assimilierbar, sie müssen erst durch fermentative Prozesse abgebaut werden. »Dies wird am einfachsten erreicht werden, wenn der Fangarm des Protoplasma zugleich Träger einer oder verschiedener fermentativer Gruppen ist (»Komplemente«), die dann sofort in nahe räumliche Beziehung zu der zu assimilierenden Beute treten.«

Ehrlich nimmt also für diese »Rezeptoren höherer Ordnung« zwei haptophore Gruppen an, »von denen die eine die Fesselung der Nährstoffe besorgt, während die andere komplementophil ist«, d. h. befähigt ist, eine fermentartige Gruppe (Komplement) zu verankern. Allgemein bezeichnet er die Zellrezeptoren als »Haptine« und speziell die kompliziert gebauten, die eine besondere komplementophile Gruppe besitzen, als »*Haptine III. Ordnung*«.

Auch die in den Körpern bei einer natürlichen Infektion oder zum Zwecke der Immunisierung eingebrachten Mikroorganismen besitzen den kompliziert zusammengesetzten Nahrungsmolekülen entsprechende Atomgruppen, die zufällig eine Verwandtschaft zu den Seitenketten der Zellen besitzen. Vermöge dieser Affinität werden die betreffenden Bakteriengruppen (Bakterienrezeptoren) von den Zellrezeptoren verankert, und zwar entsprechend ihres hoch molekularen Baues von derartigen »Rezeptoren höherer Ordnung«, wodurch diese ihrer natürlichen Funktion der Nahrungsaufnahme entzogen sind. Der Leistungskern, dem die eigentliche vitale Funktion der Zelle obliegt, sucht nun die durch Besetzung der Seitenkette erlittene Schädigung durch Neubildung derartiger Rezeptoren auszugleichen. Dieselben werden aber in solchen Fällen entsprechend einem von Weigert begründeten biologischen Gesetz im Ueberschuss gebildet, und, soweit sie für die natürliche Funktion der Zellen unnötig sind, in das Blut abgestoßen.

Pfeiffer[249] glaubt, dass das Weigertsche Gesetz die kolossale Antikörperproduktion, wie sie zuerst Kolle beim Menschen, später in Bestätigung dieser Versuche Friedberger beim Kaninchen auf die Injektion minimaler Choleramengen beobachtet hat, nicht befriedigend erklärt. Er fasst die Antikörperbildung als eine spezifische Reaktion auf einen spezifischen Reiz auf, zumal beim Reizbegriff das Missverhältnis von Ursache und Wirkung für unsere Auffassung nichts Ungewöhnliches darbietet.

Auch Wassermann[160] hat sich neuerdings zu der Anschauung bekannt, dass die Bindung des Bakterienrezeptors an die haptophore Zellgruppe und damit deren Ausschaltung noch nicht zur Auslösung der Antikörperbildung genügt, dass vielmehr, wie schon v. Dungern[222] auf Grund seiner Versuche mit Majaplasma annahm, noch ein besonderer »Reiz« erforderlich ist (»Bindungsreiz«). Er beobachtete in gemeinsam mit Strong[160] ausgeführten Untersuchungen, dass eine bestimmte Menge virulenter lebender Choleravibrionen eine viel geringere Antikörperproduktion hervorrief als die gleiche Menge, nachdem sie vorher der Autolyse unterworfen war. Diese Thatsache führt Wassermann darauf zurück, dass im zweiten Falle, wo nicht erst die Bakterien langsam und allmählich im Organismus aufgelöst zu werden brauchen, auf einen Ruck eine große Menge bindender Gruppen an die Zellrezeptoren herantritt, was als ein starker Reiz auf diese wirkt. (»Bindungsreiz.«)

(Ueber das Verhältnis virulenter und avirulenter Kulturen unter diesen Gesichtspunkten s. S. 532.)

Der »Bindungsreiz« hat nach Wassermann eine untere und eine obere Schwelle; er nimmt an, dass die Unmöglichkeit, gegen gewisse Bakterienarten Antikörper zu erzielen, daran gelegen sein kann, dass die Mikroorganismen, unverändert injiziert, bei der Bindung den Schwellenwert des zulässigen Reizes überschreiten und die spezifische Zellgruppe zerstören. Liegt aber die Reizstärke innerhalb gewisser günstiger Grenzen, so erfolgt eine Ueberproduktion der durch die Besetzung ausgeschalteten Zellrezeptoren.

Landsteiner & Jagic[250] fassen die Zellsubstanzen als ein in chemischem Gleichgewichte befindliches System auf und suchen die Ursache der Antikörperbildung in einer durch die reaktionsauslösenden Stoffe bedingten Störung dieses Gleichgewichtes.

Die im Ueberschuss gebildeten Zellrezeptoren werden nach Ehrlich in den Kreislauf abgestoßen und entsprechen den Pfeifferschen Antikörpern (Immunkörpern). Ehrlich & Morgenroth belegten diese spezifischen im Ueberschuss erzeugten Rezeptoren zuerst mit dem Namen »Zwischenkörper« auf Grund ihrer sogleich zu erörternden Vorstellung über ihre Wirkungsweise, später gaben sie ihnen den Namen »Ambozeptoren«.

Dieselben Rezeptoren also, die, solange sie an dem Protoplasmamolekül sich befinden, zuleitend wirken, indem sie schädliche Bakterienstoffe an die Körperzelle binden, wirken, sobald sie nach Ueberproduktion ins Blut abgestoßen sind, ableitend, indem sie sich hier schon mit

den giftigen Bakterienstoffen verbinden und damit die Zelle vor der schädigenden Einwirkung schützen — die Verbindung Ambozeptor-Bakterienrezeptor ist nach Ehrlich & Morgenroth eine chemische.

Der Beweis, dass die Gruppe des Bakteriums, die sich mit dem Immunkörper verankert, auch dessen Produktion auslöst, wurde zuerst von v. Dungern[251] und von Sachs[252] für die roten Blutkörperchen und in analoger Weise von Pfeiffer[253] und Pfeiffer & Friedberger[254] für Bakterien erbracht.

War nämlich diese Anschauung Ehrlichs richtig, so durften Bakterien, deren sämtliche zur Bindung von Immunkörpern geeigneten Gruppen besetzt waren, (»verstopfte Rezeptoren«) bei der Injektion in den tierischen Organismus keine neue Antikörperbildung auslösen, da die hierzu befähigten Gruppen des Bakteriums nicht an die passenden Zellgruppen herantreten konnten.

Das Experiment bestätigte diese Erwartung. Die Injektion von mit Choleraimmunkörpern reichlich beladenen Bakterien rief bei dem sehr empfänglichen Kaninchen fast keine Produktion von Antikörpern hervor.*) Allerdings bedurfte es zur Erreichung dieses Effektes Mengen von Immunkörpern, die die Immunitätseinheit um das Vieltausendfache übertrafen.

Die Ambozeptoren vermögen jedoch an und für sich nicht die Bakterien zur Auflösung zu bringen, sondern bedürfen hierzu, wie Bordet gezeigt hat, noch des Hinzutritts eines zweiten, im normalen Organismus vorhandenen Stoffes, der dem Pfeifferschen aktivierenden Prinzip entspricht, das Ehrlich mit dem Namen Komplemente belegt und das mit dem Buchnerschen Alexin identisch ist.

Die Richtigkeit ihrer Auffassung bewiesen Ehrlich & Morgenroth durch eine Reihe von Versuchen mit hämolytischen Seris.

Nachdem schon Gruber & Durham[257], R. Pfeiffer[258], Hahn & Tromsdorff[258a], gefunden hatten, dass der Ambozeptor von Bakterien verankert wird, untersuchten Ehrlich & Morgenroth zunächst die Wirkung des Ambozeptor und sodann die des Komplements auf rote Blutkörperchen.

Das Serum einer mit Hammelblut vorbehandelten Ziege hatte die Eigenschaft, Hammelblutkörperchen mit großer Energie aufzulösen. Durch Erhitzen auf 60° inaktiviertes, d. h. seines Komplementes beraubtes Ziegenblut löste dagegen die Hammelblutkörperchen nicht, diese hatten aber den Ambozeptor absorbiert. Beweis:

Bei Zusatz von normalem (an sich unwirksamen) Kaninchenserum zu den abzentrifugierten Ziegenerythrozyten trat prompte Lösung ein.

Bei Zusatz von neuen Hammelblutkörperchen zur abzentrifugierten Flüssigkeit erfolgte auch bei Hinzufügen normalen Kaninchenserums keine Lösung. Also hatten die zuerst zugesetzten Blutkörperchen den Ambozeptor vollständig der Flüssigkeit entzogen.

Das Komplement wird nicht von den Blutkörperchen direkt gebunden. Beweis:

Bringt man Hammelblutkörperchen in normales, nicht lösendes Ziegenserum und zentrifugiert nach einiger Zeit die Blutkörperchen, so tritt bei Zusatz von neuen Hammelblutkörperchen und inaktiviertem spezifischen Immunserum zur Flüssigkeit Lösung ein. Das Komplement war also von den zuerst zugesetzten Blutkörperchen nicht verankert und noch im Abguss vorhanden.

Die Bindungsverhältnisse zwischen allen drei Elementen, Ambozeptoren, Zelle und Komplement, demonstrierten Ehrlich & Morgenroth durch folgende sehr geschickte Versuchsanordnung:

Ausgehend von der Beobachtung, dass Hämolyse nur bei höherer Temperatur stattfindet, ließen sie ein Gemisch von entsprechend abgekühlten Hammelblutkörperchen, inaktivem Serum von mit Hammelblutkörperchen vorbehandelten Ziegen (Ambozeptor) und normalem Kaninchenserum (Komplement) bei 0° mehrere Stunden stehen. Es trat keine Hämolyse ein; jedoch hatten die Erythrocyten den für sie passenden Ambozeptor verankert. Beweis:

Die abzentrifugierten Blutkörperchen wurden rapide aufgelöst bei Zusatz normalen (komplementhaltigen und an sich nicht lösenden) Kaninchenserums.

---

*) Ein analoges Verhalten fanden Neisser & Lubowski[255] bei mit Agglutinin gesättigten Typhusbakterien im Gegensatz zu Rehns[256].

Die abzentrifugierte Flüssigkeit enthielt nichts mehr vom Ambozeptor aber noch das Komplement. Beweis:

Zugesetzte Hammelblutkörperchen wurden nicht gelöst, weil das Komplement sich nicht direkt mit ihnen verbinden kann, wohl aber Hammelerythrocyten, die mit inaktivem spezifischen Ziegenserum beladen waren.

Analoge Ausfällungsversuche lassen sich mit Bakterien und Immunserum anstellen.

Der Antikörper besitzt also nach der Vorstellung EHRLICHS zwei bindende Gruppen, deren eine streng spezifische zum Bakterium, deren andere zum aktivierenden Prinzip Affinität besitzt; die erstere Gruppe bezeichnet er als »*cytophile*«, die zweite als »*komplementophile*« Gruppe des Ambozeptors. (Fig. 1).

Als analoges Beispiel für die Wirkungsweise der drei Komponenten Ambozeptor, Zelle und Komplement führen EHRLICH & MORGENROTH das Verhältnis des Diazobenzaldehyd zu Phenol- und Blausäure an. Die letzten beiden Stoffe bilden keine Verbindung. Bei Gegenwart des Diazobenzaldehyd aber tritt eine Verbindung der drei Körper ein. Letzteres spielt dabei dieselbe Rolle, wie der Ambozeptor, der ebenfalls die Vereinigung zweier Komponenten, die an sich nicht auf einander reagieren, (Zelle und Komplement) bewirkt.

Fig. 1. Nach EHRLICH & MORGENROTH, Berl. klin. Woch., 1900.

a Komplement mit zymotoxischer (*α*) und haptophorer (*β*) Gruppe. *b* Ambozeptor mit komplementophiler (*γ*) u. cytophyler (*δ*) Gruppe. *c* Bakterienrezeptor. *d* Teil eines Bakteriums.

Der Antikörper dient nach EHRLICH nur als Ueberträger des die Auflösung bedingenden aktivierenden Prinzips (Addiment oder Komplement). Ebendeshalb hat er den Namen Ambozeptor erhalten*). Das Komplement erfährt durch den Immunisierungsprozess keine Vermehrung und ist für den spezifischen Charakter des Immunserums ohne Bedeutung. Komplementgehalt eines Normal- und des entsprechenden Immunserums sind gleich; denn, wie BORDET zuerst gezeigt hat, braucht man zur Reaktivierung eines inaktivierten Immunserums von beiden die gleichen Quantitäten.

EHRLICH rechnet die Komplemente zu den proteolytischen Enzymen. »Da unter dem Einfluss des Addimentes Erscheinungen auftreten, die man mit PFEIFFER als der Verdauung analog ansehen muss, so werden wir nicht fehlgehen, wenn wir dem Addiment den Charakter eines Verdaunungsfermentes vindizieren.«

GRUBER[259] leugnet den Fermentcharakter des Komplements, weil es beim lytischen Prozess verbraucht werde und nach Ablauf der Einwirkung eines

*) Es existiert für die Namen »Ambozeptor« und »Komplement« eine Reihe von Synonymen, deren Bezeichnung sich aus der z. T. von EHRLICH abweichenden Auffassung der verschiedenen Autoren über ihre Wirkungsweise ergiebt (s. unten), für Ambozeptor: Antikörper (R. PFEIFFER), Immunkörper (PFEIFFER, EHRLICH & MORGENNROTH), Zwischenkörper (EHRLICH & MORGENROTH), Copula (MÜLLER), Desmon (LONDON), Hilfskörper = Ambozeptor des Normalserums (BUCHNER), Präparator (GRUBER), Substance préventive (METSCHNIKOFF, BORDET), Substance sensibilisatrice (BORDET), Philocytase, Fixateur (METSCHNIKOFF), für Komplement: Addiment (EHRLICH & MORGENROTH), Alexin (BUCHNER, BORDET, GRUBER), Substance bactéricide (BORDET), Cytase (METSCHNIKOFF).

aktiven Immunserums keine Produkte nachzuweisen sind, die einer proteolytischen Verdauung entsprechen. Auch die Veränderungen, die die Bakterien bei der Bakteriolyse erfahren, sollen keine äußerliche Aehnlichkeit mit Verdauungsvorgängen haben, vielmehr den Charakter von plasmolytischen-osmotischen Prozessen (wenn auch nicht im älteren Sinne BAUMGARTENS s. S. 561 ff.) tragen.

Es ist aus dem vorhergesagten klar, dass der Antikörper, der beim Immunisierungsprozess allein in großen Mengen produziert wird, derjenige Anteil ist, dem eine strenge Spezifität zukommt, d. h. eine Spezifität im wesentlichen nicht so sehr für eine bestimmte Zellenart, als für Protoplasmamoleküle, die die betreffenden, seine Produktion auslösenden Rezeptoren besitzen. Das Komplement seinerseits hat, wie aus Untersuchungen von EHRLICH, MORGENROTH u. a. hervorgeht, auf die hier einzugehen zu weit führen würde ,ähnlich den Toxinen zwei Gruppen*): eine haptophore, die in die zweite haptophore Gruppe des Ambozeptors passt, und eine zweite Gruppe, die die Trägerin der auflösenden Funktionen ist, die zymotoxische Gruppe. Letztere ist sehr labil zusammengesetzt, worauf die Inaktivierung und der schnelle Verlust der Wirksamkeit bakteriolytischer Sera außerhalb des Tierkörpers beruht.

Die haptophore Gruppe des Komplementrestes (den man als *Komplementoïd* bezeichnet) besitzt nach EHRLICH & MORGENROTH i. R. eine geringere Affinität zur haptophoren Gruppe des Ambozeptors als das intakte Komplement, sonst wäre eine Reaktivierung des inaktivierten Serums undenkbar. Unter gewissen Umständen, die jedoch seither nur bei der Hämolyse beobachtet sind, kann das Komplementoïd sich auch anders verhalten, wie EHRLICH & SACHS[260] bei der Kombination inaktiviertes Hundeserum + Meerschweinchenblut + normales Meerschweinchenserum bewiesen haben.

Bei gleichzeitiger Mischung aller drei Bestandteile tritt Hämolyse ein.

Wird aber aktivierendes Meerschweinschenserum erst nach Mischung der beiden andern Komponenten zugesetzt, so bleibt die Auflösung aus, weil in diesem Fall bei Hinzufügen des Komplementes (normales Meerschweinschenserum) die komplementophile Gruppe des Ambozeptors schon durch das Komplementoïd des inaktivierten Hundeserums besetzt war. EHRLICH & SACHS bezeichnen diesen Vorgang als »Verstopfung« des Ambozeptors.

In derartigen Fällen handelt es sich scheinbar um die Wirkung von Antikomplementen (s. S. 237 ff.).

Die Verbindung Ambozeptor—Zelle ist nach Untersuchungen MORGENROTHS[261] eine sehr feste, da die mit Ambozeptor gesättigten Erythrocyten keine nachweisbaren Mengen von Zwischenkörper an die Suspensionsflüssigkeit abgeben. Setzt man aber nicht beladene rote Blutkörperchen der gleichen Species zu, so springen dennoch geringe Mengen des Ambozeptors über, was daraus hervorgeht, dass bei späterem Zusatz von Komplement komplette Lösung erfolgt. Hat jedoch der Ambozeptor, der an die Erythrocyten verankert ist, auch gleichzeitig Komplement absorbiert, so wird die Verbindung Ambozeptor—Zelle eine festere, so dass kein Abspringen von Ambozeptoren mehr möglich ist. Beweis: Wenn das Komplement gleichzeitig mit den unbeladenen Erythrocyten zugesetzt wird, so erfolgt keine komplette Lösung.

Die Affinität der Geweberezeptoren zu den eingeführten Bakterien kann im Verlauf der Immunisierung die verschiedensten Aenderungen erfahren. So erklärt EHRLICH die Beobachtungen von KOSSEL[262], CAMUS & GLEY[263],

---

*) Diese komplexe Konstitution des Komplements folgerten EHRLICH & MORGENROTH u. a. aus der Möglichkeit, mit inaktiviertem komplementoïdhaltigen Serum Antikomplemente zu erzielen.

TCHISTOVITSCH[264], dass die Kaninchenerythrocyten während der Immunisierung der Tiere mit Aalserum unempfindlich werden, durch einen »*Rezeptorenschwund*« bei diesen Zellen. Als Ursache desselben nimmt EHRLICH eine Inaktivitätsatrophie an, indem für die betreffenden Rezeptoren passende Stoffwechselprodukte durch das Antitoxin, das ja die gleiche haptophore Gruppe besitzen muss, wie diese, von den Zellrezeptoren ferngehalten werden. Dadurch werden diese außer Aktion gesetzt und atrophieren.

Andererseits kann die Affinität der Geweberezeptoren unter der Immunisierung eine Erhöhung erfahren, wie sich aus Versuchen v. DUNGERNS[222] mit Majaplasma-Immunisierung und den analogen Versuchen von COLE—WASSERMANN[160] bei Immunisierung gegen Typhus ergiebt.

v. DUNGERN sah, dass injiziertes Majaplasma bei einem bereits vor längerer Zeit vorbehandelten Kaninchen viel schneller aus der Blutbahn verschwindet, als bei einem Normaltier, weil eben im ersten Fall die Affinität der Geweberezeptoren durch die voraufgehende Behandlung gesteigert ist. Auf ebendieselbe Ursache führen COLE & WASSERMANN die von ihnen gefundene Thatsache zurück, dass man bei einem vorbehandelten Tiere noch mit Bakterienmengen, die unter der bei normalen Tieren Ambozeptorenbildung auslösenden Dosis liegen, Immunkörperproduktion erzielen kann.

Auf eine erhöhte Affinität der Zellrezeptoren dürfte es zurückzuführen sein, dass hochgradig immunisierte Tiere zuweilen gegenüber der Infektion mit der gleichen Bakterienspecies besonders empfindlich sind.

Es ist dieses nach WASSERMANN dadurch zu erklären, »dass die Affinität der Geweberezeptoren zu den einzelnen Bakterien krankhaft gesteigert ist, so dass sie die Affinität der im Blute freikreisenden Rezeptoren übersteigt«. Es kann daher gerade ein derartig hoch immunisiertes Tier dennoch leicht einer Injektion erliegen.

Eine analoge »Ueberempfindlichkeit« ist auch bei hoch gegen Diphtherietoxin immunisierten Pferden beobachtet.

Während es durch Erhitzen des Serums auf 56° außerordentlich leicht und konstant gelingt, Komplementoïde zu erzeugen*), ist die Darstellung von »Ambozeptoroïden« seither nur unter gewissen pathologischen Verhältnissen für hämolytische Ambozeptoren nachgewiesen.

NEISSER & DÖRING[265] gelang es ausschließlich bei Urämischen durch Erhitzen auf 56°, den hämolytischen Ambozeptor für Kaninchenblutkörperchen seiner cytophilen Gruppe zu berauben, so dass er nunmehr wie ein Antikomplement wirkte. LAQUEUR[266], HEDINGER[267], WOLZE[268], HOKE[269], MICHELI[270], STRAUSS[271], SENATOR[272] erhoben analoge Befunde, keineswegs in allen Fällen von Urämie.

BORDET[227, 228], der gleichfalls das Vorhandensein eines spezifischen Immunkörpers annimmt, fasst jedoch dessen Wirkungsweise in einem von EHRLICH verschiedenen Sinne auf. Nach ihm hat der Ambozeptor die Funktion eine spezifische Schädigung der Bakterien zu veranlassen und sie damit für die Wirkung des von ihm als einheitlich aufgefassten Alexins (Komplements) zugänglich zu machen.

Er vergleicht die Wirkung des Ambozeptors in Weiterführung des von FISCHER aufgestellten Bildes von Schlüssel und Schloss mit der Rolle des Sicherheitsschlüssels in einem Sicherheitsschlosse, nach dessen Einführung erst der eigentliche Schlüssel (das Alexin) in Aktion treten kann, oder er vindiziert auch dem Ambozeptor eine ähnliche Rolle wie sie der Beize in der Färbetechnik zukommt.

---

*) In gewissen Fällen kann nach BORDET durch Erhitzen auch die haptophore Gruppe des Komplements zerstört werden.

Der Ambozeptor hat nach seiner Ausdrucksweise die Funktion, das Bakterium für die Wirkung des Komplements zu sensibilisieren.

Wegen dieser dem Ambozeptor vindizierten Thätigkeit nennt BORDET ihn »substance sensibilisatrice«.

Auch NOLFF[273] vergleicht auf Grund gleicher Anschauungen die Rolle des Ambozeptors mit der der Beize in der Färbung*); der Antikörper erhöht nach ihm nur den Absorptionskoëffizient für das Alexin.

BUCHNER[275] hat eine der BORDETschen ähnliche Auffassung über die Wirkungsweise der beiden Komponenten des Bakteriolysins. Der Antikörper hat nach ihm nur die Funktion, das Bakterium für die baktericide Wirkung des Alexins zu prädisponieren.

Auch GRUBER[254], der sich der BORDETschen Anschauung anschließt, führt aus dem Gebiete der hämolytischen Sera eine Reihe von Versuchen an, denen zufolge der Antikörper und das Alexin gar nicht im EHRLICHschen Sinne aufeinander reagieren, sondern der Ambozeptor eine Rolle bei der Bakteriolyse spielt, wie sie der BORDETschen Auffassung entspricht; er wählt daher für Ambozeptor die Bezeichnung »Präparator«.

Er hält infolge seiner Anschauung das Vorkommen der fertigen Verbindung Ambozeptor und Komplement für unmöglich, da sonst bei der Mischung aller Komponenten in der Kälte im hämolytischen Versuch von EHRLICH nach Einbringung der Probe in höhere Temperatur Lösung eintreten müsse.

Die spezifisch bakteriolytische Wirkung beruht nach ihm darauf, »dass die betreffenden Zellen zunächst den Antikörper aufnehmen und dadurch dem Alexin zugänglicher werden, das von ihnen irgendwie aufgenommen und gebunden wird und die Zersetzung ihres Plasmas einleitet«.

Gegen die BORDET-GRUBERsche Auffassung führt EHRLICH folgende Argumente an:

Das Komplement kann, wie aus EHRLICHS Versuchen erwiesen ist, nicht direkt an die Zelle (Bakterium, Erythrocyten) herantreten, weil diese keine komplementophile Gruppe besitzt. Es müssten also nach BORDETS Auffassung erst unter dem Einfluss der Sensibilisierung neue komplementbindende Gruppen entstehen, was wohl bei lebenden Zellen immerhin denkbar wäre, nicht aber bei abgetöteten mit ihrem »stabilisierten Eiweiß«, bei denen die Auflösung gleichfalls erfolgt. Auch die Thatsache, dass Immunkörper am besten durch Serum der gleichen Tierspecies aktiviert werden (Milzbrandimmunkörper des Hammels am besten durch Hammelalexin usw.) ist nach BORDETS Auffassung kaum verständlich.

Eine Reihe anderer Experimente BORDETS[229], die auf Grund gewisser Vorgänge bei hämolytischen Seris vor allem die Richtigkeit seiner Anschauung beweisen sollen, dass der Ambozeptor mit der Zelle (Bakterium u. s. w.) keine feste chemische Verbindung eingeht, dass vielmehr zwischen beiden nur eine Art Flächenattraktion besteht, sind gleichfalls von EHRLICH einer Kritik unterzogen worden, die zu einer andern Auffassung nötigt.

Wenn z. B. in BORDETS Versuchen ein hämolytisches Immunserum, das für eine gewisse Menge Erythrocyten zur Lösung ausreichte, auch schon von der Hälfte dieses Blutkörperchenquantums aller seiner Ambozeptoren beraubt wurde, so erklärt EHRLICH diesen Vorgang keineswegs mit BORDET als Folge physikalischer Adsorption, sondern auf Grund des Missverhältnisses zwischen dem bekannten hohen Gehalt der Erythrocyten an Rezeptoren, und der geringen Zahl der Rezeptoren deren Besetzung für Hämolyse genügt.

---

*) EHRLICH[274] weist allerdings darauf hin, dass der Vergleich mit der Beize ein verfehlter ist, indem gerade die Beizenfärbung nach dem Ambozeptorentypus verläuft.

Auch die Bakterien vermögen, wie PFEIFFER & FRIEDBERGER gezeigt haben, vieltausendfache Mengen der zur Auflösung einer bestimmten Bakteriendosis nötigen Zahl von Ambozeptoren zu verankern.

In dem zuletzt besprochenen Versuch GRUBERS hatte EHRLICH dies Ausbleiben der Hämolyse damit erklärt, dass die Bindung Ambozeptor-Komplement in der Kälte dissoziiert sei. GRUBER[275a] leugnet neuerdings, das süberhaupt für eine Disszioation in der Kälte in der physikalischen Chemie Analoga existieren. Aber auch ohne diese Annahme sprechen für ein Vorkommen der Verbindung Ambozeptor und Komplement und damit gegen die Richtigkeit der BORDET-GRUBERschen Auffassung das weiter unten noch näher zu behandelnde Phänomen der Komplementablenkung (NEISSER & WECHSBERG[276]), sodann die von EHRLICH & SACHS beim Studium der hämolytischen Sera gefundene Thatsache, dass bei einer gewissen Kombination (inaktiviertes Ochsenserum + aktives Meerschweinchenblut + Pferdeserum) Komplement) der Ambozeptor erst an die Blutkörperchen herantrat, nachdem er das Komplement verankert hatte.

Gegen die Erklärung des NEISSER-WECHSBERGschen Phänomens hat allerdings GRUBER[277] wiederum Einwendungen erhoben, auf die bei Besprechung dieser Erscheinung (s. S. 540) näher eingegangen wird.

Die bakteriolytisch wirksamen Stoffe der Normalsera besitzen die gleiche Konstitution wie die der Immunsera.

R. PFEIFFER hat bereits im Jahre 1895 darauf hingewiesen, dass die bakteriolytischen Normalsera höchstwahrscheinlich genau dieselbe Konstitution besitzen, wie die Immunsera.

Er zeigte, dass Normalserum genau wie Immunserum durch Erhitzen auf 56° seine bakterienvernichtende Eigenschaft im Reagenzglase verloren hatte, während es im Tierkörper noch ebenso wie Immunserum aktivierbar war.

MOXTER[278] hat alsdann auch durch Reaktivierungsversuche in vitro den Beweis für das Vorhandensein bakteriolytischer Ambozeptoren im Normalserum erbracht.

Normales auf 56° erhitztes Meerschweinchenserum ist unfähig, Choleravibrionen aufzulösen, wird aber durch Zusatz von frischem Peritonealexsudat desselben Tieres wieder aktiviert.

Weiteres Material zum Beweis der komplexen Natur der Bakteriolysine des Normalserums lieferte WECHSBERG[279].

Eine wie es scheint sichere Bestätigung für die Identität der Ambozeptoren des Normalserums und des Immunserums konnten PFEIFFER & FRIEDBERGER[280] dadurch erbringen, dass es ihnen mit Antikörpern gegen die bakteriolytischen Immunkörper des Choleraziegenserums (s. S. 540) gelang, sowohl die bakteriolytische Wirkung des Normalziegenserums wie die des Serums spezifisch immunisierter Tiere zu paralysieren*).

Demgemäß vermochten sie auch durch Verimpfung normalen Ziegenserums (entsprechend dessen Gehalt an homologen Ambozeptoren) ein antiambozeptorhaltiges Serum zu erlangen, das sowohl die Ambozeptoren des normalen wie des spezifischen Ziegenserums paralysierte.

WASSERMANN[282, 283] konnte die Bedeutung des Komplementes neben dem Ambozeptor für die Bakteriolyse im normalen Organismus dadurch demonstrieren, dass es ihm gelang, die Bakteriolyse des Typhuserregers im Meerschweinchenperitoneum durch ein gegen das Komplement der betreffenden Tierspecies gerichtetes Antikomplementserum eines mit Meerschweinchenserum vorbehandelten Kaninchens zu hemmen, s. S. 539.

---

*) Zu analogen Resultaten kam FORD[281] bezüglich der Hämagglutinine.

EHRLICH & MORGENROTH[233], SACHS[284], P. MÜLLER[285], E. S. LONDON[286], E. NEISSER & DÖRING[287], MELTZER[288, 289] erbrachten eine große Reihe anderer beweiskräftiger Experimente für die komplexe Natur des Lysins aus dem Gebiete der hämolytischen Sera, H. STRAUSS[290] und WOLFF[291] für hämolytische Trans- und Exsudate. So können wir heute annehmen, dass auch im Normalserum die keimvernichtende Wirkung auf der Thätigkeit eines komplex zusammengesetzten Lysins beruht und nicht nur auf der Wirkung des einheitlichen Alexins.

Den Beweis einer völligen Analogie des Zusammenwirkens der einzelnen Komponenten bei der lytischen Wirkung von normalem und Immunserum erbrachten EHRLICH & MORGENROTH durch eine der S. 520 geschilderten entsprechende Versuchsanordnung unter Verwendung von hämolytischem Normalserum an Stelle von Immunserum.

Die Bindung Ambozeptor-Blutkörperchen geht allerdings in der Kälte bei Normalseris nicht so glatt vor sich wie bei Immunseris, infolgedessen ist der Nachweis des reinen Komplements erschwert. Er lässt sich aber doch erbringen bei Verwendung von komplementhaltigen Seris, die nicht zugleich einen Ambozeptor für die betreffenden Erythrocyten besitzen (z. B. Hundeblutambozeptor + Meerschweinchenserum [mit passendem Komplement ohne Ambozeptor] + Meerschweinchenerythrocyten.)

Der Nachweis bakteriolytischer Ambozeptoren im Normalserum ist nicht immer leicht, besonders nicht in vitro, da hier die Verankerung von Ambozeptoren und Komplementen nicht stets von einer Bakteriolyse gefolgt ist.

BORDET & GENGOU[292] glaubten durch eine sehr geschickte Versuchsanordnung den Beweis für das Vorhandensein von Zwischenkörpern im Normalserum erbringen zu können.

Das auf Gehalt von Ambozeptoren zu prüfende Serum wird auf 55° erhitzt und mit komplementhaltigem Normalserum und Bakterien vermischt. Sind Zwischenkörper im erhitzten Serum vorhanden, so werden diese von den Bakterien verankert, während sie selbst das gesamte Komplement des zugefügten Normalserums absorbieren. In diesem Fall kann die abzentrifugierte Flüssigkeit nicht mehr auf zugefügte »sensibilisierte« Erythrocyten, die vom betreffenden Nomalserum sonst gelöst werden, hämolytische Wirkung (wegen Komplementmangels) entfalten. Ist jedoch kein für die Bakterien passender Ambozeptor vorhanden, so wird auch das Komplement nicht verankert und es kann nachher Hämolyse erfolgen.

Der negative Ausfall des Versuches, d. h. der Eintritt der Hämolyse bei einer bestimmten Versuchsanordnung beweist jedoch nach EHRLICHS plurimistischer Anschauung keineswegs das Fehlen von Ambozeptoren im Normalserum überhaupt, sondern nur das Fehlen eines für das betreffende zugesetzte Komplement passenden Ambozeptors. Wenn man eine Reihe komplementhaltiger Sera durchprobieren würde, würde in den Fällen, in denen scheinbar im inaktivierten Serum kein Ambozeptor zu finden ist, sich die Gegenwart eines derartigen Körpers nachweisen lassen.

Die Gegenwart von hitzebeständigen Stoffen im normalen Serum erkennt auch BUCHNER[293–295] an. Er bestreitet aber ihre Spezifität und ihre unbedingte Notwendigkeit für die Bakteriolyse. Er stellt sie in Gegensatz zu den »Immunkörpern« des spezifischen Serums und sieht in ihnen nur die Wirkung der Alexine begünstigenden Stoffe, weshalb er für sie den Namen »*Hilfskörper*« vorgeschlagen hat.

Auch GRUBER[586] ist der Ansicht, dass keineswegs bei dem Normalserum stets die Wirkung des Alexins an das Vorhandensein eines »Präparators« geknüpft ist. Er führt für diese Behauptung eine Reihe von Kombinationen aus dem Gebiete der Hämolyse an und nimmt auch an, dass die Bakteriolyse abgeschwächter Bakterienrassen allein durch das Alexin erfolgt.

Die Beweiskraft seiner hämolytischen Versuche wurde von SACHS[284] bestritten und bezüglich der bakteriolytischen Versuche ist von PFEIFFER & FRIEDBERGER[296] gefunden worden, dass auch avirulente Bakterien Ambozeptoren verankern, nur entsprechend ihrem geringen Virulenzgrade bedeutend weniger als virulente.

Ferner behauptet GRUBER, dass der hämolytische »Präparator« eines Normal- und Immunserums verschieden voneinander sind. Der »Präparator« der Normalsera soll nicht die Erythrocyten einer anderen Species für ihr eigenes Serum empfindlich machen, während der des Immunserums dieses regelmäßig thut. Auch hier haben EHRLICH und seine Schüler Kombinationen gefunden, aus denen sich keineswegs die allgemeine Giltigkeit der GRUBERschen Behauptung ergiebt.

SHIBAYAMA[297] fand, dass bei der Dialyse gegen Wasser normales Hämolysin leichter seine Wirksamkeit einbüßt, als Immunhämolysin.

LANDSTEINER[298] fand analoge Unterschiede in der Hitzebeständigkeit von Normal- und Immunhämolysinen. Nach seiner Meinung kann diese Differenz durch quantitative Verhältnisse erklärt werden und spricht keineswegs für eine qualitative Differenz der einschlägigen Stoffe von Normal- und Immunseris, für die bislang kein eindeutiger Beweis vorliegt.

METSCHNIKOFF und seine Schule ist gleichfalls immer noch der Meinung, dass bei der Baktericidie der Normalsera der Zwischenkörper nur eine untergeordnete Rolle spielt (näheres über die Anschauung METSCHNIKOFFS s. S. 517).

Es sei an dieser Stelle noch die interessante Hypothese von P. TH. MÜLLER[299] erwähnt, die die natürliche Immunität nur als eine besondere Form der erworbenen auffasst, in dem Sinne, dass die Schutzkräfte, deren sich der Organismus beim Eintritt einer Infektion bedient, nicht vorgebildet sind, sondern erst im Moment der Infektion entstehen. Die an irgend einer Körperstelle eindringenden Bakterien rufen eine unmittelbare lokale Antikörperbildung hervor (»Schnellimmunisierung«), die unter günstigen Umständen genügt, die eingedrungenen Bakterien zu vernichten, eine Thatsache, die alsdann als natürliche Immunität in Erscheinung tritt. Einstweilen sind faktische Beweise für diese interessante Hypothese noch nicht beigebracht, vielmehr spricht die Thatsache, dass durch Absorptionsversuche in vitro das Vorhandensein bakteriolytischer Immunkörper im Normalserum nachgewiesen ist, gegenüber Bakterienarten, mit denen eine voraufgegangene, nicht bekannt gewordene Infektion sicher auszuschließen ist (Choleraambozeptoren im normalen Ziegenserum) (PFEIFFER & FRIEDBERGER[300]), direkt gegen die MÜLLERsche Auffassung.

Diese Hypothese schließt sich an die von DENYS & KAISIN[37] sowie KRUSE[42] an, die gleichfalls die Bildung baktericider Substanzen erst im Moment der Infektion annahmen (s. S. 495). Sie fassten diese jedoch nicht als spezifische Reaktionsprodukte des Organismus auf den Reiz der Infektion auf, sondern vermuteten eine vermehrte Produktion der normal vorhandenen Alexine.

In der weiteren Fortführung der Immunitätsforschungen ergab sich nun eine ungeahnte Kompliziertheit, sowohl in dem Bau der Ambozeptoren wie der Komplemente und auch der die Reaktion auslösenden Bakterien.

Verschiedenheit der Ambozeptoren der verschiedenen Tierspecies.

Bereits BEHRING & NISSEN[28] beobachteten eine Differenz in den baktericiden Stoffen verschiedener Tierspecies; so sind z. B. die baktericiden Körper des normalen Rattenserums gegenüber Milzbrand verschieden von denen des mit Vibrio-Metschnikoff immunisierten Meerschweinchens gegen-

über diesem Mikroorganismus. Rattenserum wirkt nicht auf Vibrio Metschnikoff und Meerschweinchen-Vibrio-Metschnikoff-Serum nicht auf Milzbrand.

Weitere Beweise für die Verschiedenheit der Ambozeptoren der verschiedenen Tierspecies hat dann R. PFEIFFER in seiner Arbeit über »ein Grundgesetz der Immunität« beigebracht. Die Folgerungen seiner Versuche wurden von METSCHNIKOFF bestritten, jedoch gelang später PFEIFFER in Gemeinschaft mit FRIEDBERGER[280] der strikte Beweis für die Differenz der Ambozeptoren der verschiedenen Tierspecies mittels Antikörper gegen die bakteriolytischen Immunkörper der Cholera. Mit Hilfe derartiger Stoffe, die durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Choleraziegenserum gewonnen worden waren (siehe unten), gelang es nur die Wirkung der Ziegenambozeptoren, nicht aber die der Kaninchenambozeptoren aufzuheben. Da der Antiimmunkörper, wie später gezeigt wird, nur auf die cytophile Gruppe wirkt, so beweisen diese Versuche zunächst nur eine Verschiedenheit der cytophilen Gruppen der Ambozeptoren bei verschiedenen Tierspecies; dass aber auch die Ambozeptoren in ihren komplementophilen Gruppen verschieden sind, ergiebt sich aus folgenden Beobachtungen WECHSBERGS.

Metschnikoff-Kaninchen-Immunserum schützt Tauben nicht vor der Infektion mit Vibrio Metschnikoff, Taubenimmunserum dagegen wohl. Es liegt das daran, dass im letzteren Falle die Tiere ein passendes Komplement zu liefern imstande sind, das in die komplementophile Gruppe des Taubenambozeptores nicht aber in die des Kaninchenambozeptor passt.

Die Verschiedenheit der komplementophilen Ambozeptorgruppe bedingt analoge Verhältnisse für die haptophore Gruppe des Komplements. Hierfür werden Beispiele im Abschnitt »Vielheit der Komplemente« (S. 530) angegeben.

BESREDKA[301] behauptet noch immer, dass der Ambozeptor für eine bestimmte Bakterienart stets der gleiche ist, einerlei, von welcher vorbehandelten Tierspecies das Serum stammt.

Auch GRUBER schließt sich dieser Auffassung an, die ihn auch dazu führt in Uebereinstimmung mit BUCHNER anzunehmen, dass die Antikörper in genetischem Zusammenhang mit den Substanzen stehen, deren Antagonisten sie sind.

Vielheit der Immunkörper des normalen und des Immunserums bei einer Tierspecies.

Der Nachweis der Pluralität der Immunkörper wird mittels der von EHRLICH & MORGENROTH[237] für die hämolytischen Ambozeptoren ausgearbeiteten Methode der elektiven Absorption erbracht.

Diese Methode besteht darin, dass in einem inaktivierten, d. h. auf 56° erhitzten Serum, das mehrere Arten von Immunkörpern enthält, eine bestimmte zugesetzte Bakterien- oder Blutkörperchenart nur die für sie passenden Immunkörger absorbiert. Die abzentrifugierte Flüssigkeit muss noch die auf andere Zell- resp. Bakterienrezeptoren eingestellten Immunkörper enthalten.

Auf Grund dieser EHRLICHschen Absorptionsmethode konnten dann R. PFEIFFER & FRIEDBERGER[300] zeigen, dass schon das normale Ziegenserum eine große Reihe verschiedener Arten von Ambozeptoren besitzt. Es gelang ihnen nämlich, durch Ausfällung mit den verschiedensten Bakterienarten dem Serum

immer nur die für die betreffende Bakterienart passenden Ambozeptoren zu entziehen.*)

Hierbei ergaben sich allerdings gewisse Uebergänge, die sich wohl durch Verwandtschaft der betreffenden Mikroorganismenarten im System erklären lassen, indem in einem Falle durch die Ausfällung durch Vibrio Finkler auch die Wirksamkeit des Serums für Cholera zum großen Teil verloren gegangen war. Bei anderen Vibrionenarten wurde allerdings ein derartiges Uebergreifen nicht beobachtet. Man hat sich die Erscheinung im ersteren Falle vielleicht so vorzustellen, dass gewisse, die Antikörper resorbierende resp. deren Bildung auslösende Gruppen des Bakteriums bei nahe verwandten Species identisch sind.

Es sei hier auf die Verhältnisse der Agglutinine von Typhus- im Vergleich zu Coli- und Paracoliserum verwiesen. Die Spezifität in weiterem Sinne betrachtet, würde sich danach nicht gegen die Bakterienspecies als solche, sondern die (bei den einzelnen Arten allerdings wohl meist verschiedenen) Rezeptoren richten, Verhältnisse, auf die EHRLICH zuerst bei den Cytolysinen hingewiesen hat.

Durch die Annahme identischer Rezeptoren bei verwandten Bakterienarten erklärte sich auch die von LÖFFLER & ABEL[199] gefundene Thatsache, dass Typhusimmunserum auf gewisse Coliarten baktericid wirkt. In analoger Weise beobachtete DÜNSCHMANN[200] auch eine geringe schützende Wirkung des Rauschbrandimmunserums gegenüber dem Erreger des malignen Oedems.

NEISSER[305] konnte die Verschiedenheit der baktericiden von den hämolytischen Immunkörpern des normalen Serums gleichfalls durch Ausfällungsversuche demonstrieren. Die Ausfällung durch Milzbrandbazillen beraubte das Serum nicht seiner hämolytischen Fähigkeit: und umgekehrt.

Der Unterschied zwischen einem Normalserum und dem entsprechenden Immunserum besteht nach unseren heutigen Anschauungen darin, dass einer der zahlreichen im Normalserum vorhandenen Immunkörper, nämlich der, welcher zu den zur Erregung der Immunität verwendeten Bakterien eine spezifische Affinität besitzt, eine elektive kolossale Vermehrung erfahren hat. Auf diese Weise wirkt das betreffende Serum in starker Verdünnung streng spezifisch.

GRUBER[306] sowie MORGENROTH & SACHS[307] haben allerdings in Immunseris Ambozeptoren gefunden, die vorher im Normalserum nicht nachweisbar gewesen waren. Es handelt sich in diesen Fällen nach MORGENROTH & SACHS um Körper, die zwar beim nicht vorbehandelten Tier auch vorhanden waren, aber hier nicht in das Serum gelangten, sondern als »sessile« Rezeptoren nur an Zellen gebunden vorkamen, und erst durch den Immunisierungsprozess abgestoßen wurden.

Wenn somit schon eine Vielheit der Ambozeptoren im Normalserum vorhanden ist, so ist schon hieraus ihre Pluralität im spezifischen Immunserum ohne weiteres verständlich.

EHRLICH & MORGENROTH und andere haben für ein und dasselbe hämolytische Serum mit Sicherheit eine große Anzahl Ambozeptoren, verschieden sowohl in ihren komplementophilen wie cytophilen Gruppen nachgewiesen. Die Verschiedenheit bezüglich der ersteren ergiebt sich, sowohl für hämolytische, wie bakteriolytische Sera aus der Verschiedenheit der Komplemente.

Die Pluralität der Ambozeptoren bezüglich der cytophilen Gruppe ist für die hämolytischen Sera durch den Nachweis von Isolysinen und ihre wechselnde Wirkung gegenüber den Blutkörperchen verschiedener Individuen derselben Species bewiesen. Diese erklärt sich aus einer Vielheit und wechselnden Gestaltung des Rezeptorenapparates der injizierten Erythrocyten und entsprechend wechselnden Verhältnissen in den Zellrezeptoren der einzelnen vorbehandelten Individuen.

*) BORDET[302], MALKOFF[303] LANDSTEINER & STURLI[304], haben analoge Versuche mit Agglutininen angestellt. BORDET, LANDSTEINER & STURLI sträuben sich gegen die Annahme, dass im normalen Serum so viele spezifisch differente Gruppen vorhanden seien; sie glauben vielmehr, dass die Spezifität nur durch eine Beeinflussung des Serums durch die verschiedenartigen zugesetzten Elemente und durch Aviditätsdifferenzen vorgetäuscht werde.

Der Pluralität der Ambozeptoren eines Serums entspricht die Möglichkeit, durch Vorbehandlung mit derartigen Seris eine Pluralität der Antiambozeptoren zu erhalten, wie von EHRLICH & MORGENROTH nachgewiesen wurde.

Auch die bei gewissen Bakterienarten als sicher zu erachtende Verschiedenheit der Rezeptoren der einzelnen Individuen und Rassen (vergleiche hierüber S. 537) bedingt die Annahme einer Reihe von *Partialambozeptoren* im Immunserum. Wenigstens deutet WECHSBERG in diesem Sinne Beobachtungen, die er an Tauben anstellte.

Die Tiere besaßen für ein gegen Vibrio Metschnikoff gerichtetes wirksames Kaninchenimmunserum, wie bereits erwähnt, kein Komplement und erlagen daher trotz der passiven Immunisierung mit diesem Serum der Infektion mit Vibrio Metschnikoff.

Wenn aber die Tauben sehr große Dosen des Kaninchenimmunserums erhielten, so schützte dieses auch ohne passive Zufuhr eines geeigneten Komplementes. WECHSBERG erklärt diese Erscheinung unter der Annahme eines zweiten, in geringen Mengen im Immunserum vorhandenen, also auch bei Verwendung größerer Dosen zur Geltung kommenden »*Partialambozeptors*«, der im Gegensatz zu der großen Menge der übrigen Ambozeptoren eine für ein Komplement des Taubenserums passende komplementophile Gruppe besitzt.

Vielheit der Komplemente.

Die Verschiedenheit der Komplemente der verschiedenen Tierspecies bezüglich der haptophoren Gruppe ergiebt sich ohne weiteres aus den Beobachtungen, dass Immunserum, das passiv bei einer Tierspecies von Wirkung ist, bei einer anderen keinen Schutz verleiht, was sich nur aus einem Mangel eines passenden Komplementes der betreffenden Tierspecies erklären lässt.

So fand SOBERNHEIM[308], dass ein wirksames Anthraximmunserum eine Tierart schützt, einer anderen keinen Schutz verleiht. Hierher gehört auch die bereits oben angeführte Beobachtung WECHSBERGS, dass Metschnikoff-Kaninchen-Immunserum Meerschweinchen aber nicht Tauben bei der Injektion mit Vibrio Metschnikoff schützte, weil diese eben kein Komplement für dieses Immunserum besitzen. Injizierte er dagegen den Tauben gleichzeitig normales Kaninchenserum, so war damit eine Komplementquelle für die Ambozeptoren geschaffen und die Tiere bleiben am Leben. (Normales Kaninchenserum allein schützt nicht gegen Vibrio Metschnikoff.) Zuweilen blieb die Schutzwirkung aus, was WECHSBERG darauf zurückführt, dass die betreffenden Komplemente im Körper der Versuchstiere von Zellenrezeptoren abgelenkt wurden, zu denen sie eine größere Avidität besitzen, als zu den komplementophilen Gruppen der Ambozeptoren.

Aber auch die Komplemente eines Serums sind multipel. Dieses wurde zuerst von EHRLICH & MORGENROTH[232—235], EHRLICH & SACHS[304] NEISSER & DÖHRING[287], SCHATTENFROH[310], WENDELSTADT[311], und SACHS[284] bezüglich der hämolytischen Komplemente gezeigt.

M. NEISSER[305] wies im Kaninchenserum das Vorhandensein von mindestens zwei verschiedenen Komplementen nach, eines für Bakterien und eines für Zellen.

WECHSBERG[279] hat analog im normalen Ziegenserum zwei Komplemente gefunden, eines für einen bakteriolytischen Ambozeptor für den Vibrio Nordhafen und eines für einen hämolytischen Ambozeptor für Meerschweinchenerythrocyten.

Ebenso wies WASSERMANN[283] im Meerschweinchenserum ein Komplement nach, das für den baktericiden Choleraimmunkörper der Ziege passt, nicht aber für den hämolytischen Immunkörper des Ziegenserums.

WILDE[46] führt die Resultate NEISSERS auf eine verschiedene Empfindlichkeit der in Betracht kommenden Elemente zurück, ohne dessen Anschauung über eine Vielheit der Komplemente zu teilen. Durch eine entsprechende Steigerung des Zusatzes der abgetöteten Milzbrandkeime ließ sich auch die hämolytische Wirkung des Kaninchenserums gegen die empfindlichen Hammel- und Ziegenblutkörper aufheben.

Ebenso wie die hämolytischen von den bakteriolytischen Komplementen verschieden sind, scheinen auch die bakteriolytischen Komplemente in einem Serum in der Mehrzahl vorhanden zu sein.

Schon KRUSE[42] und BONADUCE[41] sowie WALZ[312] beobachteten, dass das Erwärmen des Kaninchenserums auf 56° nicht die Bactericidie gegenüber Milzbrand vernichtet, während nach BAIL[313, 314], PETTERSON[315], WILDE[316] die bactericide Fähigkeit gegen Cholera und Typhus verschwunden ist. Um das Serum gegenüber Milzbrand unwirksam zu machen, bedarf es nach BAIL einer einviertel- bis halbstündigen Erwärmung auf 63°*). Daraus ergiebt sich das Vorhandensein wenigstens zweier bakteriolytischer Komplemente im Serum des normalen Kaninchens. Beide Komplemente komplettieren nach BAIL[313] den Ambozeptor des Hunde- und des Kaninchenserums.

SAWTSCHENKO[317] fand, dass das Rattenserum halbstündige Erhitzung auf 55° verträgt. Auch BAIL & PETTERSON[319, 320] haben im Serum der Ratte und bisweilen in dem des Pferdes thermostabilere Komplemente neben den durch eine Temperatur von 56° zerstörbaren nachgewiesen**).

Vor allem spricht noch gegen die Einheitlichkeit der Komplemente die Thatsache der Spezifität der durch Komplementinjektion erzeugten Antikomplemente sowie die Entdeckung von Partialantikomplementen (MARSCHALL & MORGENROTH[322]).

MORGENROTH & SACHS[323] fanden bei hämolytischen Versuchen nicht nur bei einzelnen Individuen derselben Gattung große Differenzen in der Zahl der Komplemente, sondern auch bei ein und denselben Individuen zeitlich große Schwankungen.

Auch METSCHNIKOFF nimmt entsprechend der von ihm supponierten Herkunft aus zwei verschiedenen Leukocytenarten (Mikro- und Makrophagen) zwei verschiedene Komplemente in demselben Serum an, ein gegen Bakterien wirksames (»Mikrocytase«) und ein gegen Zellen gerichtetes (»Makrocytase«).

BUCHNER, BORDET, GRUBER, WILDE sind im Gegensatz zu EHRLICH & MORGENROTH der Ansicht, dass das Komplement (Alexine) ein und desselben Serums einheitlich sei.

WILDE[46] gelang es, durch große Mengen abgetöteter Bakterien ein Serum sowohl seiner baktericiden wie hämolytischen Fähigkeit zu berauben, worauf er auf die Einheitlichkeit der Alexine schließt. In diesem Falle handelt es sich jedoch nach EHRLICH & SACHS[323a] nicht um eine spezifische Verankerung, sondern um eine einfache mechanische Ausfällung durch die hinzugesetzten großen Bakterienmengen. Jedoch kam schon BORDET[229] bei einer diffizileren Versuchsanordnung zu ähnlichen Resultaten.

---

*) GENGOU[321] hat in seinen Versuchen bereits bei 55° Inaktivierung erreicht.

**) Der sogenannte Inaktivierungsversuch durch Erwärmen des Serums auf 55° liefert also keine absolute Sicherheit für die Komplementzerstörung, wenn auch bei weitem die meisten Komplemente höhere Temperaturen nicht vertragen. Durch SACHS sind übrigens im Hundeserum, und durch NOGOUCHI im Kaltblüterserum Komplemente gefunden worden, die bereits bei halbstündigem Erwärmen auf 44—50 resp. 45—50° zerstört werden.

Er zeigte, dass ein hämolytisches Normalserum durch normale Erythrocyten nicht seines ganzen Komplementgehaltes beraubt werden kann, so dass das abzentrifugierte Serum Erythrocyten einer anderen Tierspecies oder Bakterien noch aufzulösen vermag. Dieser Umstand scheint zunächst für eine Pluralität der Komplemente zu sprechen. Bordet erklärt die Erscheinung jedoch aus der Unfähigkeit normaler Erythrocyten das gesamte, nach ihm einheitliche Komplement zu absorbieren. Dagegen fand er, dass mit spezifischen Immunkörpern beladene sensibilisierte Bakterien oder Erythrocyten die Fähigkeit gewonnen haben, das gesamte Komplement zu verankern. Denn bei nachträglichem Zusatz von andersartigen sensibilisierten Blutkörperchen oder Bakterien zum Zentrifugat blieben dieselben ungelöst und umgekehrt. Durch die einmalige Einwirkung auf eine Art dieser sensibilisierten Elemente wird also sämtliches Komplement entzogen.

Ehrlich & Marshall[324] erklären jedoch diese Erscheinung dadurch, dass der zu den Erythrocyten zugefügte Ambozeptor, wie schon Ehrlich & Morgenroth erkannt haben, neben einer cytophilen sehr viele komplementophile Gruppen besitzen kann, also einen »*Polyzeptor*« darstellt und dass bei hoher Avidität nicht nur das für ihn avideste und wesentliche »*dominante*« Komplement, sondern auch alle übrigen Komplemente vermöge der Vielheit der komplementophilen Gruppen gleichzeitig mit ausgefällt werden (Fig. 2). Unter Umständen besitzt nach Ehrlich & Sachs sogar das dominante Komplement nicht einmal die stärkste Affinität.

Fig. 2. Nach Ehrlich & Marshall. Berl. klin. Woch., 1902.

Schema d. Polyzeptors. *a* Rezeptor des Bakteriums. *b* cytophile Gruppe d. Ambozeptors. *c* Dominantes Komplement. *d* Nichtdominante Komplemente. *α* u. *β* komplementophile Gruppen des Ambozeptors, *α* für das dominante, *β* für das nichtdominante Komplement.

Ueber den Rezeptorenapparat des Bakteriums.

Die Untersuchungen über die Bindungsverhältnisse von Ambozeptoren des Serums und Rezeptoren der Bakterien stützen sich auf die voraufgegangene wichtige Entdeckung Ehrlichs & Morgenroths über die Verankerung von Erythrocyten mit den auf sie eingestellten Immunkörpern in vitro.

In ganz analoger Weise wie die Blutkörperchen entziehen auch Bakterien im Reagenzglase den Seris die für sie passenden Ambozeptoren. Derartige Untersuchungen ergeben nicht nur, wie bereits dargestellt wurde, eine große Mannigfaltigkeit der bei der Immunisierung auftretenden einschlägigen Körper eines Serums, sondern offenbaren nach den Untersuchungen von R. Pfeiffer & Friedberger[296], sowie denjenigen von Hetsch & Lentz (Festschrift zu Robert Kochs 60. Geburtstage), auch eine bis dahin ungeahnte Kompliziertheit im Rezeptorenapparat der Bakterien.

Bereits 1890 hat Haffkine[325] beobachtet, dass Humor aqueus des normalen Kaninchens wohl avirulente nicht aber virulente Typhusbazillen abtötet. Leclef[326] fand, dass das Serum avirulente Kaninchenseptikämie prompt auflöste, gegenüber virulenten gänzlich unwirksam war.

Van de Velde[327] konstatierte alsdann, dass avirulente Staphylokokkenkulturen durch aktives Kaninchenserum in viel höherem Grad abgetötet wurden als virulente. Es handelt sich nach ihm nicht um Sekretion von bakteriellen Produkten, die die Schutzkörper des Blutes schädigen, noch um eine Differenz

in der Wachstumsenergie, vielmehr beruht das differente Verhalten auf einer vermehrten Empfindlichkeit der avirulenten Bakterienrassen gegenüber baktericiden Substanzen.

NADOLECZNY[328] kam bei Versuchen über das Verhalten verschieden virulenter Cholera- und Typhuserreger im aktiven Meerschweinchen- und Kaninchenblut zu dem gleichen Resultate wie VAN DE VELDE.

Schon vorher haben PFEIFFER & KOLLE[329] gezeigt, dass man zur Auflösung virulenter Cholera- und Typhusbakterien eine weit größere Immunserummenge braucht als für avirulente, eine Beobachtung, die alsbald von BORDET[330—332] bestätigt wurde. DANYSCZ[333] hat weiterhin zuerst gefunden, dass virulente infolge der Züchtung in Rattenserum mit einer Schleimkapsel umgebene Milzbrandbazillen dem Serum die doppelte Menge bakterienfeindlicher Stoffe entziehen, als normale Anthraxbazillen*).

Die Untersuchungen über das Wesen der Bakterienvirulenz von R. PFEIFFER & FRIEDBERGER, angestellt an Choleravibrionen, ergaben dann weitere Aufschlüsse über diesen Punkt.

Durch eine vergleichende Prüfung von Cholerastämmen verschiedener Virulenz ergab es sich, dass bei 60° abgetötete virulente Cholerabazillen aus einem Choleraziegenserum bedeutend mehr Ambozeptoren zu entziehen imstande sind, als die gleiche Menge avirulenter.

Diese Thatsache lässt sich nur unter der Annahme erklären, dass die virulenten Vibrionen mehr oder mit stärkerer Affinität ausgestattete haptophore Gruppen besitzen, als die avirulenten.

Die absolute Menge der durch eine gewisse Vibrionenzahl aus einem Serum verankerten Ambozeptoren ist in analoger Weise, wie dies EISENBERG & VOLK[334, 335] für die Agglutinine konstatiert haben, abhängig von dem Gehalt des Serums an Immunitätseinheiten und diesem proportional.

Der Stamm Cholera Löffler absorbiert z. B. aus einer Choleraserumverdünnung 1 : 100 = 110 I.-E. 30—60 I.-E., aus der Verdünnung 1 : 2 = 550 I.-E. dagegen 300 bis 400 I.-E.

Auf einen größeren Reichtum an Rezeptoren ist es zurückzuführen, dass bei der Immunisierung durch abgetötete Kulturen mit virulenten Cholerastämmen ein relativ höherer Schutzwert erzielt wird, als mit der gleichen Menge avirulenter.

Diese Thatsache wurde zuerst von der deutschen Pestkommission (GAFFKY, PFEIFFER, STICKER, DIEUDONNÉ[336]) bei der aktiven Immunisierung von Affen mit verschiedenen virulenten Peststämmen konstatiert, später von KOLLE & OTTO auch bei der Immunisierung von Ratten mittelst abgetöteter Pestkulturen festgestellt, und dann eingehend von R. PFEIFFER & FRIEDBERGER[296] mittelst der Vaccinierungsmethode mit kleinen Dosen an einer Reihe von Cholerastämmen verschiedener Virulenz studiert.

Auf Grund der erhöhten Immunkörperbildung und Bindung durch virulente Bakterien stellt R. PFEIFFER eine neue Theorie der Immunität auf, derzufolge die Bakterien eine relativ passive Rolle bei dem ganzen Vorgang spielen.

Dem Tierkörper stehen, wie ohne weiteres verständlich ist, in einer gegebenen Zeit an einer bestimmten Stelle (dem Ort der Infektion) nur beschränkte Mengen von Schutzstoffen zur Verfügung. Es ist nach dem Vorausgehenden klar, dass diese Schutzstoffe für um so weniger Bakterienindividuen zur Sättigung ausreichen, je höher die Virulenz der Bakterien, d. h. ihre Avidität zu den Schutzstoffen ist. Die Bakterien, die sich mit genügenden Ambozeptorenmengen beladen haben, werden aufgelöst.

Wie es den Beobachtungen R. PFEIFFERS und seines Schülers RADZIEWSKI[178]

*) Die Bildung einer Schleimhülle beobachtete auch BORDET[330] bei virulenten Streptokokken im Tierkörper.

entspricht, ist ja stets auch bei der Infektion des Organismus mit virulenten Bakterien die Vermehrung mit einer Zerstörung der Keime im Verlaufe des Krankheitsprozesses verbunden, darauf beruhen ja die toxischen Erscheinungen auch bei reinen Infektionskrankheiten.

Die virulentesten, d. h. avidesten Bakterien wirken also gewissermaßen als Blitzableiter für die übrigen, indem sie die Abwehrstoffe des Organismus verankern und damit den übrigbleibenden Bakterienindividuen die Möglichkeit eines ungestörten Wachstums gewähren. Dazu kommt noch, dass die zur Resorption gelangenden Endotoxine der der Auflösung verfallenden Keime den Organismus des Tieres schwächen.

Unter der Annahme, dass die Schutzstoffe von den Bakterien, an die sie verankert sind, zerstört würden, wäre die Beobachtung von R. Pfeiffer sowie Radziewski kaum vereinbar, dass während des **ganzen** Verlaufes auch einer tödlichen Infektion Bakterien zu Grunde gehen; es dürfte dann nur in den ersten Stadien des Prozesses sich ein Verschwinden von Bakterien nachweisen lassen.

Hier bringen nun Untersuchungen von R. Pfeiffer & Friedberger[337] Aufklärung.

Es ergiebt sich aus ihrer Arbeit zunächst, dass die Bakterien durch ihren Lebensprozess die Ambozeptoren nicht zu zerstören vermögen.

Wenn man Choleravibrionen in Bouillon züchtet, der eine bestimmte Menge eines genau titrierten Choleraimmunserums zugesetzt ist, so ist noch nach Wochen keine Abnahme in der Zahl der ursprünglich vorhandenen Immunitätseinheiten zu konstatieren. Aber auch bei der Bakteriolyse im Tierkörper findet keine nachweisbare Zerstörung der Immunkörper statt, zum mindesten wird die über eine I.-E. hinausgehende Menge von Antikörpern, auch wenn sie vor der Bakteriolyse an die Bakterienrezeptoren verankert waren, bei der durch das Komplement verursachten vollständigen Auflösung wieder frei und aktionsfähig.

Es wäre nicht ausgeschlossen, dass überhaupt kein Verbrauch von Antikörpern (selbst in minimalsten Mengen) statt hat, wenn auch ein absolut sicherer Beweis hierfür sich nicht auf Grund unserer heutigen Methoden erbringen lässt. Man müsste dann zunächst annehmen, dass auch die kleinste Menge von Immunkörpern allmählich die größten Mengen Bakterien zu lösen imstande sei. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Vermehrung der Bakterien bei nicht genügenden Mengen von Immunserum schneller erfolgen kann, als ihre Zerstörung, so dass auf diese Weise der Infektionsprozess fortschreitet.

Trotzdem bei der Bakteriolyse also immer wieder Immunkörper frei werden, scheint übrigens nach den Untersuchungen von R. Pfeiffer & Friedberger die Verbindung Ambozeptor-Bakterienrezeptor eine ziemlich feste zu sein, vergl. hierüber auch die S. 522 angeführten Beobachtungen von Morgenroth.

Denys & van der Velde[338] sucht die Virulenz auf Grund des Vorhandenseins von leukocytentötenden Stoffen »Leukocidinen« in den Bakterien zu erklären, die von van der Velde[327, 339] entdeckt und von Bail[340] und Lingelsheim[341] sowie von Neisser & Wechsberg[342] näher studiert wurden. Nach den Untersuchungen der letzteren Autoren an Staphyokokken sind die »Leukocidine« mit den »Bakteriohämolysinen« nicht identisch.

Deutsch[343] nimmt neben den Leukocidinen noch aktive Abwehrsubstanzen an, die von den Bakterien zum Schutze gegen die bakterienfeindlichen Kräfte des Organismus, speziell nach seiner Ansicht gegen die Leukocyten produziert werden; von der Bildungsintensität dieser »Leukotoxine« die eine spezifische differente Wirkung auf die einzelnen Tierspecies entfalten, soll nach ihm die Virulenz abhängig sein. Virulenz ist nach Deutsch reichlicher Gehalt der Bakterien an Leukotoxinen (Mesodermalzellengift); wirksames Immunserum ist ausgezeichnet durch den reichen Gehalt an Antileukotoxinen.

Wenn der Organismus auf die Injektion der Bakterien zu gewissen reaktiven Veränderungen, d. h. zu Schutzkörperproduktion angeregt wird, so war auch umgekehrt zu vermuten, dass eben diese Schutzstoffe beim Organismus des Bakteriums, sofern sie diesen nicht vernichten, gewisse Veränderungen veranlassen würden.

Eine Reihe von Autoren haben die Beeinflussung der Bakterien durch Immunserum in vitro studiert.

Ein noch so wirksames Immunserum kann ohne Komplement Bakterien in vitro nicht auflösen; auch ist die bakteriolytische Fähigkeit im Reagenzglase überhaupt nur eine beschränkte und bei stärkerer Bakterieneinsaat wird das Komplement bald verbraucht sein, so dass eine ungehinderte Entwickelung der eingebrachten Bakterien nunmehr erfolgen kann.

Dieses ergiebt sich schon aus den ersten Versuchen über die Baktericidie. In Normal- und Immunseris war stets bei großer Einsaat auf eine Periode der Keimverminderung, eine solche unbeschränkten Wachstums gefolgt.

Immerhin könnte der im Immunserum enthaltene Ambozeptor die Bakterien so weit schädigen, dass ihre Virulenz herabgesetzt wäre.

Derartige Beobachtungen wurden in der That von Metschnikoff[344] bei Untersuchungen der Virulenz von in Hammelimmunserum gewachsenen Anthraxbazillen gegenüber Kaninchen gemacht; von Charrin[345, 346] für den in Immunserum gezüchteten Pyocyaneus und von diesem Autor[347] sowie von Roger[348, 349] für den in gleicher Weise gezüchteten Staphylococcus bestätigt.

Die Abschwächung der Virulenz war jedoch nur vorgetäuscht durch die Wirkung der gleichzeitig mit eingespritzten Immunsera, in denen die Mikroorganismen gewachsen waren. Sobald die Bakterien von der Nährflüssigkeit getrennt waren, gelang es Metschnikoff[350] nachzuweisen, dass die Virulenz thatsächlich erhalten geblieben war.

Unter den gleichen Kautelen gelangten zu ganz analogen Resultaten Isaeff[351] mit Pneumokokken, Sanarelli[352] und Bordet[353] mit Streptokokken, Mesnil[354] mit Schweinerotlaufbazillen.

Eine Steigerung der Virulenz erlangten Roux & Sanarelli[355] nach der Methode von Metschnikoff, Roux, Salimbeni, indem sie Choleravibrionen in ein Kollodiumsäckchen eingeschlossen immunen Tieren in die Bauchhöhle brachten.

Vallée[356] erreichte eine Erhöhung der Virulenz durch Züchtung von in Kollodiumsäckchen eingeschlossenen Schweinerotlaufbazillen im Peritoneum immunisierter Kaninchen. Bei normalen Tieren trat eine entsprechende Veränderung nicht ein.

Auch Walker[357] fand eine Zunahme der Virulenz bei Züchtigung in Immunserum. Während er die Virulenzzunahme bei Tierpassagen als die Folge einer natürlichen Zuchtwahl (Uebrigbleiben der virulentesten Individuen) auffasst, erklärt er die Virulenzsteigerung bei Züchtung im Serum als Folge einer Vermehrung der die Immunkörper bindenden Gruppen auf Grund der Ehrlichschen Theorie wie folgt: Die von den Immunstoffen des Serums infolge der vorhandenen Affinität besetzten Rezeptoren des Bakteriums werden zur Neubildung angeregt genau wie die Rezeptoren des tierischen Organismus, wenn Bakterienprotoplasmamoleküle an sie herantreten.

Hamburger[358] kommt zu ähnlichen Resultaten. Sowohl die Virulenz des Bakteriums als auch die Immunität des Tieres sind nach ihm ein Ausdruck der Angewöhnung, wie er jedem lebenden Organismus und somit auch dem Bakterium zukommt. Durch Gewöhnung eines Mikroorganismus an die Schutzstoffe einer Tierspecies in vitro wird er eine Immunität gegen diese erwerben, die wir als Virulenz zu bezeichnen pflegen. Dementsprechend gelang es Hamburger, Cholerabazillen durch Züchtung in verdünntem Anticholerameerschweinchenserum virulenter zu machen.

C. Shaw[359] kam bei Versuchen mit Cholera zu keinem positiven Resultat. Dagegen konnte er Milzbrand und Typhus durch wiederholte Züchtung auf Blutserumagar virulenter machen. Er erklärt dieses durch eine natürliche Auslese infolge der baktericiden Wirkung des Immunserums, eine Erklärung, die jedoch für diese Versuchsanordnung sicher unzutreffend ist.

R. Pfeiffer[360] kam bei Züchtung von Choleravibrionen in Ziegencholeraimmunserabouillon und Ziegencholeraimmunserumgelatine zu dem Resultat, dass zwar eine Erhaltung der Virulenz auf der ursprünglichen Höhe sich erzielen lasse, jedoch keine Steigerung derselben eintritt.

Das Wachstum der Vibrionen war in Pfeiffers Versuchen gerade in der mit Serum versetzten Gelatine (Stichkulturen) spärlicher als in den Kontrollröhrchen. Dennoch war die Virulenz der ersteren Kulturen, wie erwähnt, eine höhere, was

gegen die alte Auffassung von SMIRNOW[361] spricht, dass die Erhöhung der Virulenz nur die Folge einer erhöhten Wachstumsenergie sei*).

TROMSDORFF[362] hatte die Beobachtung gemacht, dass durch wiederholte Uebertragung in inaktives Immunserum eine Gewöhnung der Typhusbakterien an die Alexine eintrete, so dass sie nunmehr nicht mehr der Einwirkung eines bactericiden Serums unterliegen. Auch COHN[363], der diese Versuche TROMSDORFFS einer Nachprüfung unterzog, kam zu der Ansicht, dass durch die Züchtung in dem Immunserum eine »Serumfestigkeit« erzielt wurde, die nach seiner Meinung als »Komplementfestigkeit« anzusehen ist, weil sie bei analoger Züchtung in inaktivem Immunserum nicht zustande kommt. Die Serumfestigkeit ist nach COHN nicht spezifisch nur gegenüber der Serumreaktion in der gezüchtet wurde.

Die Untersuchungen von R. PFEIFFER & FRIEDBERGER[296] geben weiterhin Aufschluss über die große Zahl von Rezeptoren, die ein virulenter Choleravibrio besitzen muss.

PFEIFFER hatte gefunden, dass das Filtrat des Peritonealexsudates von Meerschweinchen, in dem eine bestimmte Dosis von Choleravibrionen durch eine Menge von Immunserum zur Auflösung gebracht worden war, die nur ein geringes Multiplum der I.-E. darstellte, beim Kaninchen bei intravenöser Injektion eine fast so starke Antikörperproduktion hervorrief, wie die Injektion einer entsprechenden Menge nicht aufgelöster Bakterien. Dagegen sank der immunisatorische Effekt mit Zunahme der zur Auflösung dienenden Serummenge und blieb bei einer gewissen Höhe der Serumdosis ganz aus, sobald nämlich sämtliche Rezeptoren des Bakterienleibes abgesättigt waren. Es ergab sich nun bei diesen Versuchen, dass zu einer derartigen Absättigung das bis zu 3750000 fache derjenigen Dosis nötig war, die gerade zur vollständigen Auflösung der Bakterien bereits ausreichte.

Diese Experimente erklären auch die bereits Seite 512 besprochene von MERTENS gefundene Thatsache, dass minimale Bakterienquantitäten vom subkutanen Gewebe aus eine viel geringere Antikörperproduktion auslösen als bei intravenöser Injektion. Es liegt das daran, dass im ersteren Falle die Bakterienstoffe auf dem weiteren Wege von der Injektionsstelle bis zu der Bildungsstätte der Antikörper und bei der langsamen Resorption mehr Gelegenheit haben, ihre Rezeptoren mit den normalen Immunstoffen des Körpers zu beladen, wodurch ihre Funktion der Ambozeptorenbildung herabgesetzt wird.

Die Thatsache, dass bactericide Sera auf die Bakterienendotoxine nicht antitoxisch einwirken, erklärt R. PFEIFFER daraus, dass die toxischen Bakteriensubstanzen so überaus kompliziert gebaut sind, dass namentlich bei passiv immunisierten Tieren die Zahl der Ambozeptoren nicht ausreicht, um alle Gruppen zu besetzen und dadurch die Bakterien ihrer vergiftenden Fähigkeit zu berauben. Auf diese Weise vermögen die Bakterien immer noch genügend toxische Gruppen gegenüber den empfänglichen Organzellen in Aktion treten zu lassen. Beim aktiv immunisierten Tiere soll nach R. PFEIFFER unter Umständen eine Absättigung sämtlicher Gruppen zu erreichen sein, so dass hier dem Serum eine antitoxische Wirkung in der That zukäme.

Die Thatsache, dass mit Immunserum einer Tierspecies gesättigte Bakterien nach PFEIFFER & FRIEDBERGER nicht nur gegenüber derselben, sondern auch gegenüber anderen Tierarten ihres immunisatorischen Effektes beraubt sind, spricht zunächst nicht für eine Verschiedenheit der Bakterienrezeptoren für die einzelnen Tierspecies. Dagegen sind andere Beobachtungen bekannt geworden, die kaum ohne diese Annahme zu erklären sind und sogar Differenzen in den Rezeptoren verschiedener Rassen einer Bakterienspecies vermuten lassen.

---

*) P. TH. MÜLLER[364] hat analoge Versuche, wie die vorerwähnten Autoren, bezüglich der Agglutinine angestellt.

Das Bakterienprotoplasma setzt sich offenbar aus einer Reihe von chemisch differenten Körpern zusammen, die als verschiedenartige Rezeptoren an verschiedene Zellgruppen behufs Auslösung der Antikörperproduktion herantreten. Auf diese Weise müssen wir uns den als Reaktion auf die Infektion resp. künstliche Immunisierung gebildeten Ambozeptor als aus einer Reihe von Partialambozeptoren zusammengesetzt denken.

Sobald nun bei einzelnen Rassen einer Bakterienspecies in dem Rezeptorenbestand große Differenzen bestehen, werden Sera gewonnen, die mehr weniger nur die bestimmte zur Auslösung der Immunkörperproduktion verwandte Rasse beeinflussen.

Derartige Verhältnisse werden besonders eklatant bei Immunisierungsversuchen gegen Schweineseuche von Wassermann & Ostertag[365] beobachtet.

Das mit einem bestimmten Schweineseuchestamm hergestellte Serum schützte im wesentlichen nur gegen diesen und einige wenige andere aus der großen Zahl der geprüften Stämme.

Weniger ausgesprochen, aber doch deutlich fand diese Rassenspezifität Walker[366] beim Typhus, wo ein durch Immunisierung mit einem bestimmten Stamme hergestelltes Serum besser gegenüber diesem als gegenüber anderen Stämmen schützte.

Lipstein[367] fand bei seinen Untersuchungen über die Immunisierung mit Diphtheriebazillen, »dass der Rezeptorenapparat der Diphtheriebazillen, gewisse, bei allen Stämmen wiederzufindende Typen »Grundrezeptoren« aufweist, die vielleicht in verschiedenen Proportionen auftreten, während jedem einzelnen Stamm »Partialrezeptoren« eigentümlich sind, welche qualitative Unterschiede gegenüber anderen Partialrezeptoren zeigen«.

Antikomplemente und Antiambozeptoren.

Durch Injektion eines Immunserums lässt sich ein Antiimmunserum erzeugen, das die Wirkung des Immunserums zu paralysieren imstande ist. Antiimmunsera wurden zuerst von Camus & Gley[368, 369], sowie von Kossel[262] gegen das hämolytische Aalserum gewonnen. Ein derartiges Antiimunserum kann entsprechend dem Gehalt des zur Vorbehandlung benutzten Serums an Immunkörpern und Komplementen (resp. funktionsgleichwertigen Komplementoïden) seine hemmende Wirkung sowohl dem Gehalte an Antikomplementen wie an Antiambozeptoren verdanken. Diese Antikörper können nach Ehrlich[224] entsprechend der von ihm angenommenen Beschaffenheit des Ambozeptors und des Komplements an 3 verschiedenen Punkten angreifen, nämlich sowohl an der cytophilen, wie an der komplementophilen des Ambozeptors (Antiambozeptoren) und an der haptophoren Gruppe des Komplements (Antikomplemente). (Fig. 3.)

Fig. 3. Schema des Antiambozeptors *A* und Antikomplementes *B* nach Ehrlich.

c komplement, *am* Ambozeptor, *b* Bakterium, *aa* Antiambozeptor, *ac* Antikomplement.

Antikomplemente, d. h. Körper, die die Wirkung des Komplementes aufheben, wurden im Normalserum von Neisser & Wechsberg sowie von P. Müller[370] gegenüber hämolytischen Komplementen nachgewiesen.*)

*) Marshall & Morgenroth[322] fanden auch in einer Ascitesflüssigkeit gegen ein hämolytisches Komplement gerichtetes Antikomplement.

Durch Injektion komplementhaltigen Serums lässt sich bei Tieren ein Immunserum gewinnen, das imstande ist, die Wirkung der Komplemente, durch die es erzielt wurde, zu paralysieren.

Die Antikomplemente verbinden sich mit der haptophoren Gruppe des Komplementes und sind streng spezifisch.

Derartige gegen hämolytische Komplemente gerichtete Immunsera sind zuerst von Ehrlich & Morgenroth[235], sowie Bordet[229] dargestellt worden. Die Bildung der Antikomplemente geschieht nach Ehrlich & Morgenroths[236] Vorstellung in der Weise, dass die zur Erzeugung dieser Körper injizierten Komplemente in komplementophile Gruppen von Ambozeptoren des Organismus eingreifen auf die ihre haptophore Gruppe eingestellt ist. Dieses genügt jedoch nur dann zur Antikörperbildung, wenn infolge Verschiedenheit ihrer zymotoxischen Gruppe von der der normalen Komplemente des betreffenden Organismus der für die Auslösung der Antikörperbildung nötige Reiz auf das Zellprotoplasma ausgeübt wird. Die auf diese Weise überproduzierten abgestoßenen Ambozeptoren stellen das Antikomplement dar.

Da der bei der Erwärmung eines aktiven Serums auf 56° erfolgende Verlust der baktericiden Fähigkeit nicht auf einer gänzlichen Zerstörung des Komplementes, sondern nur auf einer Vernichtung der zymotoxischen Gruppe beruht, so ist es ohne weiteres verständlich, dass auch durch Behandlung von Tieren mit inaktiviertem (also seines Vollkomplementes beraubten, komplementoïdhaltigen) Serum eine Antikomplementbildung ausgelöst werden kann, wie das Ehrlich & Morgenroth[236] sowie P. Müller[371] nachgewiesen haben.

Wassermann[372] hat mittelst eines durch Vorbehandlung von Kaninchen mit frischem Meerschweinchenserum gewonnenen Antikomplementserums die Schutzwirkung gegenüber Typhus selbst in Dosen, die unterhalb der Dosis minima letalis lagen, im Peritoneum des normalen Meerschweinchens aufzuheben vermocht, während die Injektion von 3 ccm normalen, auf 60° erhitzten Kaninchenserums Meerschweinchen gegen die 40fache tödliche Dosis schützte.

Nach Wassrrmann hat Wilde[372a] durch Vorbehandlung eines Hundes mit Kaninchenserum ein »Antikaninchenalexin« hergestellt, dessen Verimpfung zugleich mit einer nicht tödlichen Dosis von Milzbrandbazillen den Tod des Tieres bewirkte.

Wassermann fand übrigens, dass es mit Hilfe von Antikomplementen nur gelang, die natürliche Widerstandskraft gegen solche Infektionen herabzusetzen, bei denen die Tiere eine Halbimmunität besitzen (d. h. nicht gegen jede beliebig große Bakteriendosis refraktär sind), nicht aber gegenüber Infektionen, bei denen eine vollkommene Unempfänglichkeit besteht (Lepra-Influenzainfektion des Meerschweinchens). Diese Thatsache führt Wassermann zu der Anschauung, dass im letzteren Falle noch andere Faktoren die Resistenz bedingen. Die Annahme, dass für die, für solche Infektion in Frage kommenden Komplemente überhaupt keine Antikomplemente gebildet werden, verwirft er.

Besredka[373] führt die Schutzwirkung im Kontrollversuch Wassermanns auf die Phagocyten anregenden Stoffe, »Stimuline«, des normalen Kaninchenserums zurück, während er für das Ausbleiben der Bakterienvernichtung bei Wassermanns Versuchsanordnung neben den Antialexinen noch agglutinationshemmende Substanzen und vor allem gegen die aktive Thätigkeit der Leukocyten gerichtete Antistimuline im Serum der vorbehandelten Kaninchen annimmt. Er folgert dieses aus Versuchen, in denen fein verteiltes Karmin von den Leukocyten dann nicht aufgenommen wurde, wenn Antialexine gleichzeitig mitinjiziert worden waren.

Wechsberg[279] ist der Ansicht, dass es sich in den Wassermannschen Versuchen gar nicht um die Paralysierung der natürlichen Resistenz handelt, sondern dass durch die große Menge des Kaninchenserums ein passiver Schutz dem betreffenden Tiere ebenso wie durch ein Immunserum verliehen worden sei.

Dass übrigens das Komplement nicht nur bei der natürlichen, sondern auch bei der künstlichen (passiven) Immunität eine erhebliche Rolle spielt, erhellt aus weiteren Versuchen WASSERMANNS, in denen es ihm gelang, durch Antikomplementinjektion und dadurch bedingte Komplementbindung im Meerschweinchenperitoneum den bakteriolytischen Effekt gleichzeitig injizierten hochwirksamen Esel-Typhusimmunserums aufzuheben.

Nur bei Zufuhr sehr großer Mengen von Immunkörpern erweist sich nach WASSERMANN infolge von Massenwirkung die Verbindung Komplement-Antikomplement gesprengt, respektive wird die Affinität zwischen Immunkörper und Komplement stärker als die zwischen Komplement und Antikomplement, so dass hier der hemmende Effekt ausbleibt.

WECHSBERG[279] bietet eine andere Erklärung: Er glaubt dass auch bei großen Dosen von Immunserum die Verbindung Komplement-Antikomplement erhalten bleibt. Er führt das Eintreten der Bakteriolyse unter diesen Verhältnissen darauf zurück, dass bei Verwendung großer Immunserummengen ein zweiter Ambozeptor des Immunserums in genügender Menge vorhanden ist, der durch ein zweites Komplement, gegen das kein Antikomplement gebildet wurde, aktiviert wird.

Ebenso wie die passive, wurde von WASSERMANN die aktive Immunität durch Antikomplementserum aufgehoben. Aktiv gegen Typhus immunisierte Meerschweinchen erlagen der Impfung mit Typhus sobald sie gleichzeitig eine ausreichende Dosis Antikomplement erhielten.

EHRLICH & MORGENROTH[236] haben bei Kaninchen durch intraperitoneale Injektion von inaktiviertem Ziegenserum Antikomplemente gewonnen, die gegen die eigenen Komplemente des Kaninchens gerichtet sind »Autoantikomplemente«. Mittelst derartiger Autoantikomplemente ist es WECHSBERG[372a] gelungen, die Widerstandskraft von Kaninchen gegenüber Streptokokken herabzusetzen.

WASSERMANN[372], ASCOLI & RIVA[374], DONATH & LANDSTEINER[116, 117] ist es nicht nur durch Injektion komplementhaltigen Normalserums, sondern auch durch Vorbehandlung mit Leukocyten, gewonnen aus Aleuronatexsudaten der Pleura, die durch sorgfältige Waschungen von den letzten Resten anhaftenden Serums befreit waren, gelungen Antikomplemente gegen Hämolysine zu erzielen. Sie halten darnach die Leukocyten für eine, wenn auch keineswegs für die alleinige Quelle der Komplemente.

DONATH & LANDSTEINER, die durch Injektion von Lymphdrüsen (Blut und Milch) gleichfalls Antikomplemente erhielten, verwahren sich dagegen, aus ihren eigenen sowie den Versuchen der anderen citierten Autoren den sicheren Schluss zu ziehen, dass die betreffenden Zellen Quellen der Komplemente darstellen. Sie diskutieren vielmehr auch die Möglichkeit, dass die Antikomplemente bildenden Zellgruppen nur eine mit den Komplementen gleichartige haptophore Gruppe besitzen.

EHRLICH & MORGENROTH[237], P. MÜLLER[370], BESREDKA[373] haben zuerst im *normalen* Ziegenserum hämolytische **Antiambozeptoren** nachgewiesen. Die *künstliche* Darstellung von spezifischen gegen Hämolysine gerichteten Antiimmunkörpern ist relativ leicht und zuerst EHRLICH & MORGENROTH[237], BORDET[229], P. MÜLLER[370, 371] gelungen. Da bei hämolytischen Ambozeptoren die cytophile Gruppe auf bestimmte Zellkomplexe des Organismus eingestellt ist, so ist es nicht weiter wunderbar wenn bei Injektion tierischer hämolytischer Sera leicht Antiambozeptoren gegen die cytophile Gruppe des Ambozeptors sich bilden.

Anders verhält es sich mit der Gewinnung von Antikörpern gegen Bakteriolysine. Es passen ja die haptophoren Gruppen der Ambozep-

toren eines Bakterienimmunserums zunächst auf entsprechende Rezeptorengruppen der Bakterien und es ist von vornherein nicht zu erwarten, dass derartige Ambozeptoren enthaltendes Immunserum zum Zwecke der Antiimmunkörperbildung einem Tiere eingespritzt, in dessen Organismus die gleichen den Bakteriengruppen entsprechenden Rezeptoren finden sollte, was die Vorbedingung für die Entstehung eines Antiimmunserums darstellt.

Zum wenigsten müssten die betreffenden Zellrezeptoren, die dann als Antiambozeptoren in den Kreislauf abgestoßen würden, eine haptophore Gruppe von analogem Bau wie die Bakterienrezeptoren besitzen. Obwohl dies von vornherein nicht sehr wahrscheinlich erschien, ist es Pfeiffer & Friedberger[280] gelungen, durch Behandlung von Kaninchen mit Ziegencholera- respektive Ziegentyphusimmunserum ein Antiserum zu gewinnen, das befähigt war, die schützende Wirkung von Cholera- beziehungsweise Ziegentyphusimmunserum im Meerschweinchenperitoneum aufzuheben.

Die Antiimmunsera sind streng spezifisch, nur gegen die Ambozeptoren derjenigen Tierart gerichtet, die zu ihrer Erzeugung verwandt werden, gleichgiltig, ob man Normal- oder Immunserum nimmt.

Erhitzen auf 60° schwächt, aber vernichtet noch nicht die Antiambozeptoren. Es bestehen zwischen der Menge des Immunserums und der paralysierenden Dosis des Antiserums genaue quantitative Beziehungen.

Durch Bindungsversuche in vitro konnten R. Pfeiffer & Friedberger[337] beweisen, dass sich die Antiambozeptoren nicht unmittelbar an die Rezeptoren der Bakterien verankern, dass vielmehr der Antiambozeptor seine die Bakteriolyse hemmende Wirkung infolge seiner Affinität für die cytophile Gruppe des Ambozeptors ausübt.

Auf die Entstehung von Autoantiambozeptoren führen R. Pfeiffer & Friedberger auch das allmähliche Verschwinden der Immunkörper beim aktiv immunisierten Tiere zurück. Sie erklären sich den Vorgang auf Grund der Ehrlichschen Anschauungen in der Weise, dass die im Blut zirkulierenden Ambozeptoren, wenn sie dort keine passenden (Bakterien-)Rezeptoren antreffen, wieder an bestimmte auf sie eingestellte Zellgruppen herantreten, die unter gewissen Verhältnissen hypertrophieren und ihrerseits als Antiambozeptoren in die Blutbahn abgestoßen werden.

Das Phänomen der Komplementablenkung.

Neisser & Wechsberg[276] haben gefunden, dass bei Versuchen im Reagenzglase ein Ueberschuss von inaktiviertem Immunserum (d. h. ein Ueberschuss von Ambozeptoren) beim Vorhandensein einer für die Auflösung einer konstanten Bakterienmenge nötigen Komplementmenge imstande ist, die bakterienvernichtende Wirkung der Mischung zu schwächen oder ganz aufzuheben. In solchen Fällen soll der Ueberschuss von Ambozeptoren, der nicht an die Bakterien zur Verankerung kommt, eine höhere Avidität zu den Komplementen besitzen und diese den bereits an die Bakterien verankerten Ambozeptoren wegschnappen, so dass die auflösende Wirkung ausbleiben muss (Fig. 4).

Die Komplementablenkung wäre, wie Neisser & Wechsberg betonen, nicht möglich, wenn die Bordetsche Auffassung, wonach der Ambozeptor kein Zwischenkörper im Ehrlichschen Sinne ist, sondern nur die Funktion hat, das Bakterium für die Einwirkung des Alexins (Komplementes) zu sensibilisieren, zu Recht bestände.

Die Erscheinung der Komplementablenkung ist von anderer Seite zum Teil auf Agglutination der Bakterien oder auf normale Antikomplemente (METSCHNIKOFF [1]) oder auf Antikomplemente, welche beim Immunisierungsprozess entstehen (GRUBER [375]) und sich beim Zusatz großer Dosen von Immunserum geltend machen sollen, zurückgeführt worden.

Zum Beweis der Richtigkeit seiner Auffassung führt GRUBER an, dass es ihm auch schon mit kleinen Dosen inaktiven, baktericiden Immunserums gelungen sei, die komplettierende Wirkung aktiver Normalsera für ein (hämolytisches Immunserum aufzuheben, während ein entsprechendes Normalserum dieses nicht thut.

WECHSBERG [376] bestreitet die Richtigkeit der GRUBERschen Auffassung. Er erklärt sich die Hemmungswirkung in diesem Falle dadurch, dass das baktericide Immunserum die Komplemente vermöge der höheren Avidität seiner Ambozeptoren an sich gerissen habe. GRUBER [377] führt WECHSBERGS abweichende Resultate darauf zurück, dass dieser nicht genau seine Versuchsordnung eingehalten habe, was WECHSBERG [378] zu einer abermaligen Entgegnung veranlasst.

I. II. III.

c γ a A α R B R B

Fig. 4. Modifiziert nach NEISSER & WECHSBERG. Münch. med. Woch., 1901.

Schema der Komplementablenkung.

A Ambozeptor. *a* komplementophile Gruppe des Ambozeptors. *α* (cyto-) bakteriophile Gruppe des Ambozeptors. *C* Komplement. *γ* haptophore Gruppe des Komplements. *B* Bakterium. *R* Rezeptoren des Bakteriums.

I. Im Serum sind eine Reihe Komplemente und eine größere Anzahl von Ambozeptoren frei vorhanden.

II. Durch die Bindung der Ambozeptoren an das Bakterium ist gleichzeitig die Affinität der komplementophilen Gruppe erhöht worden; die Komplemente sind infolgedessen an die vom Bakterium verankerten Ambozeptoren herangegangen (Auflösung).

III. Nicht die an das Bakterium verankerten, sondern die überschüssigen Ambozeptoren zeigen eine erhöhte Affinität für das Komplement (Komplementablenkung).

Schon NEISSER & WECHSBERG konnten die Unabhängigkeit der Komplementablenkung von der Agglutination dadurch beweisen, dass ihr Phänomen auch bei Verwendung von agglutinierten Bakterien bei Zusatz von Immunserum gelang.

Die Einwände gegen das Phänomen der Komplementablenkung wurden dann eingehend von LIPSTEIN [379] widerlegt. LIPSTEIN hatte zwei gleich stark agglutinierende Sera, von denen nur das eine bei bestimmter Kombination Komplementablenkung zeigte; daraus folgt, dass dieses Phänomen nichts mit der Agglutination zu thun hat. Auch normale Antikomplemente im Sinne METSCHNIKOFFS täuschen nicht die Komplementablenkung vor, wie vor allem aus einem Versuche hervorgeht, in dem das Serum eines normalen Kaninchens nicht ablenkend wirkte, während das Serum desselben Tieres durch den spezifischen Immunisierungsprozess diese Fähigkeit erlangte.

Durch Zusatz von abgetöteten Bakterien einer bestimmten Species zu einem Serum lässt sich wie bekannt der Ambozeptor dem Serum entziehen. Für diese Bakterienart hat nunmehr das Serum seine komplementablenkende Fähigkeit verloren, während sie für andere Bakterienarten erhalten bleibt. Diese Versuche demonstrieren, dass der durch die Immunisierung entstandene spezifische Ambozeptor der ablenkende Faktor ist und kein Antikomplement im Sinne GRUBERS in Frage kommt.

Jedoch ist die Erklärung, die NEISSER & WECHSBERG für das Phänomen gegeben haben, in neuerer Zeit wieder durch LEVADITI[380] bestritten worden. Wäre NEISSERS & WECHSBERGS Ansicht richtig, so müsste nach LEVADITI ein Serum, in dem die Ablenkung zur Beobachtung gekommen ist, stark baktericid wirken und eingebrachte Bakterien auflösen, weil in ihm Ambozeptoren und Komplemente enthalten sind. Dieses ist aber nicht der Fall. LEVADITI erklärt daher die Erscheinung unter der Annahme, dass ein Teil der Ambozeptoren derartiger Sera inaktiv ist und mit Komplementen beladen wohl an die Bakterien herantritt, aber vermöge seiner Schwäche keine Auflösung zu bewirken imstande ist. Als Beweis hierfür führt er an, dass man durch die Baktericidie schädigende Einflüsse das Phänomen der Komplementablenkung verstärken kann.

Dies Phänomen der Komplementablenkung braucht keineswegs stets aufzutreten und ist es Thatsache, dass es, wie bei den hämolytischen Versuchen stets abgesehen von denen mit Kobragift (KYES[381]), so auch bei den bakteriolytischen in vielen Fällen ausbleibt*).

Die Folgerungen, die NEISSER & WECHSBERG aus den Reagenzglasversuchen für die praktische Verwendung des Heilserums ziehen, sind nicht völlig begründet.

Im Tierkörper gehört die Komplementablenkung jedenfalls zu den größten Seltenheiten.

Versuchen von LÖFFLER & ABEL[383] sowie PFEIFFER[172], die NEISSER & WECHSBERG zur Erklärung hier anführen, haben sie eine unrichtige Deutung zu Grunde gelegt. Es handelt sich in diesen PFEIFFERSCHEN Versuchen, in denen von den mit 1 Oese Cholera und verschiedenen Dosen Immunserum geimpften Tieren nur die Tiere, die mit hohen wie die mit zu niederen Mengen geimpft waren, zu Grunde gingen um etwas ganz anderes. Das Eingehen der Tiere, die mit den hohen Dosen behandelt waren, ist an typischer Choleravergiftung infolge der rapiden Auflösung und der dadurch bedingten Ueberschwemmung des Organismus mit Gift erfolgt, nicht durch eine Ablenkung von Komplementen, da ja in diesem Falle der Tod unter dem Bilde einer ausgesprochenen Infektion hätte eintreten müssen. Ich habe bei Nachprüfung der NEISSER-WECHSBERGschen Versuche auch Tierexperiment berücksichtigt und gefunden, dass bei Cholera selbst die 15000fache Menge der zur Lösung nötigen Zahl von Ambozeptoren im Peritoneum des Meerschweinchens keine Komplementablenkung hervorzurufen imstande ist.

LECLAINCHE & MOREL[384] haben allerdings bei Experimenten mit malignem Oedem, Rauschbrand und Schweinerotlauf ähnlich wie in den oben besprochenen PFEIFFERschen Versuchen eine Dosis optima neutralisans des Serums beobachtet, unterhalb wie auch oberhalb deren die Schutzkraft nicht vorhanden war.

Auch WASSERMANN hat, wie ich einer mündlichen Mitteilung verdanke, das Phänomen von NEISSER & WECHSBERG gegenüber Schweinerotlaufbazillen im Meerschweinchenperitoneum deutlich ausgesprochen gefunden.

Es dürfte aber auch für diese Fälle die von R. PFEIFFER angenommene Deutung das Phänomen auf das einfachste erklären.

Folgerungen die sich aus der Mannigfaltigkeit der Komplemente und Ambozeptoren und der Möglichkeit der Bildung von Antiambozeptoren und der Komplementablenkung für die Praxis der Immunisierung und Serumtherapie ergeben.

Die Injektion einer genügenden Menge von Ambozeptoren zum Zwecke der Heilung oder passiven Immunisierung des Menschen macht keine Schwierigkeiten; sie ist jedoch nach EHRLICHS Anschauungen unwirksam, sofern nicht im

* Neuerdings hat MORGENROTH[382] auch Komplementablenkung durch hämolytisches Serum beobachtet.

Körper genügende Mengen Komplemente und zwar mit an die komplementophile Gruppe des Ambozeptors passenden haptophoren Gruppen vorhanden sind. Damit darf das Komplement in der praktischen Serumtherapie eine wesentliche Bedeutung beanspruchen, die seither nicht immer berücksichtigt worden ist.

Ein tierisches Immunserum z. B. das dieser Forderung entspricht im menschlichen Organismus ein passendes Komplement anzutreffen ist u. a. das von SHIGA[385, 386] gegen Dysenterie dargestellte Immunserum vom Pferd. Da die Verhältnisse jedoch i. R. nicht so günstig liegen, die normalen vorgebildeten Komplemente aber stets am wirksamsten sind*), so handelt es sich nach EHRLICH in erster Linie darum, durch Injektion möglichst verschiedenartiger Immunkörper, wie sie in einem Gemisch von Antiseris der verschiedensten Tierarten enthalten sind, wenigstens nach Möglichkeit passende Ambozeptoren für die Komplemente des menschlichen Serums einzuführen.

Auf Grund dieser Erwägungen hat sich die Injektion eines Gemischs von Rinder- und Pferdeserums gegen Rotlauf (Landsberger Rotlaufserum) wirksamer erwiesen, als die Einzelsera in entsprechenden Dosen. Auch das RÖMERsche[387] Antipneumokokkenserum ist eine Mischung aus Immunseris verschiedener Tierspecies.

Statt dieser Mischsera empfiehlt es sich vielleicht aber auch nach EHRLICHS Ansicht, das Immunserum einer dem Menschen ziemlich nahestehenden Tierart, also des Affen, zu benutzen, für dessen Ambozeptoren die normalen, vorhandenen Komplemente des Menschen am besten passen dürften. Noch einfacher wäre es als Lieferanten der Immunsera Menschen zu nehmen, die die in Frage kommende Krankheit überstanden haben (WEISBECKER[388]). Es ist jedoch zu bedenken, dass eine so hohe Antikörperproduktion, wie sie bei unseren Laboratoriumstieren im Verlaufe einer planmäßig geleiteten Immunisierung auftritt, unter den natürlichen Infektionsbedingungen nicht zustande kommt.

Man hat auch versucht, gleichzeitig mit dem Immunserum passende Komplemente in der Form von Normalserum zu injizieren. WASSERMANN[389] konnte mit Hilfe eines Immunserums Meerschweinchen gegen die tödliche Dosis von Typhusbakterien schützen. Gegen ein vielfaches Multiplum der betreffenden Bakteriendosis erwiesen sich jedoch, wie R. PFEIFFER und WASSERMANN schon gezeigt haben, die größten Immunserumdosen als unwirksam, nach ihrer Auffassung wegen Komplementmangels. Dementsprechend konnte WASSERMANN durch die gleichzeitige Injektion von Immunserum und normalem Rinderserum (das geeignete Komplemente für die betreffenden Ambozeptoren enthielt) einen Schutz gegenüber größeren Dosen von Typhus beim Meerschweinchen erzielen, als durch die Injektion von Bakterien nebst Immunserum ohne normales Rinderserum oder durch normales Rinderserum allein.

Nach den Untersuchungen von BESREDKA[390] sowie von CARRÉ & VALLÉE[391] erhielt man ganz das gleiche Resultat bei Verwendung erhitzten (also komplementfreien) Rinderserums, so dass der günstige Erfolg WASSERMANNS nach dem Urteile dieser Autoren nicht dem Komplementgehalte des Rinderserums zuzuschreiben ist.

BESREDKA nimmt an, dass im wesentlichen die agglutinierende Fähigkeit des Rinderserums die WASSERMANNschen Resultate bedingt hätte; agglutinierte Typhusbazillen werden nach diesem Autor leichter durch Phagocyten vernichtet.

CARRÉ & VALLÉE fanden die Wirkung des Rinderserums nach der Inaktivirung noch ausgesprochener, was auf eine Vernichtung der von ihnen im normalen Rinderserum für Kaninchen nachgewiesenen toxischen Substanzen durch die Erwärmung zurückzuführen ist. Die Komplemente können also nach diesen Versuchen nicht die Wirkung des Rinderserums wesentlich bedingen.

Aber selbst, wenn sich auf dem von WASSERMANN beschriebenen Wege eine reichlichere Zufuhr von passenden Komplementen erzielen ließe (und

---

*) Vergl. z. B. den oben besprochenen Versuch WECHSBERGS demzufolge Taubenmetschnikoffimmunserum aber nicht Kaninchenmetschnikoffimmunserum Tauben Schutz verlieh.

hierzu wären bei der relativen Komplementarmut normaler Sera schon recht beträchtliche Mengen erforderlich), so ist immer noch, wie aus den vorerwähnten Versuchen von WECHSBERG hervorgeht, die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass diese Komplemente statt von den Ambozeptoren von den Zellelementen des Körpers gebunden werden. Zu den Zellen haben die Komplemente, wie aus den Untersuchungen von v. DUNGERN[392] und WILDES hervorgeht, eine große Affinität, ebenso auch, wie P. MÜLLER[369] nachgewiesen hat, zu Gruppen, die in Serum gelöst sind*). Eine Zufuhr von Komplementen hat danach nur dann einen Zweck, wenn der betreffende Organismus selbst keine für die haptophoren Gruppen des Komplementes passende Rezeptoren besitzt, d. h. nicht imstande ist, Antikomplemente zu erzeugen, oder wenn die Affinität zwischen Komplement und Ambozeptor wenigstens größer ist als die zwischen Komplement und Zellrezeptor.

Die die Komplementwirkung störenden Verhältnisse kamen in den Versuchen WASSERMANNS weniger in Betracht, da hier Virus, Immunserum und Komplement gleichzeitig an derselben Stelle injiziert wurden. In Praxis aber bei Anwendung des Serums zu therapeutischen Zwecken dürfte es sich kaum ermöglichen lassen, die Immunsera am Orte der Infektion zu applizieren.

Dass übrigens nicht nur eine Absorption von Komplementen, sondern auch vom Ambozeptor im Organismus möglich ist, beweisen die interessanten Versuche und Ausführungen die BAIL & PETTERSON[283b] zur Erklärung des Widerspruches der zwischen der Empfänglichkeit des Kaninchens für Milzbrand und der starken Baktericidie des Serums in vitro besteht, geliefert haben. Diese Autoren hatten die Beobachtung gemacht, dass bei Zusatz von Organzellen der eigenen Species das Serum in vitro unwirksam wird, wie konstatiert wurde, infolge Absorption der Ambozeptoren durch die Organzellen. — Sie nehmen nun an, dass überall da, wo das Blut mit Körperzellen in Verbindung tritt — i. e. vorzüglich im Kapillargebiet — die Ambozeptoren des Serums vermöge ihrer höheren Affinität zu Zellrezeptoren mit diesen und nicht mit Rezeptoren des Milzbrandbacillus sich verbinden und gleichzeitig ein zweites nicht bakteriolytisches Komplement verankern. Für den Milzbrandbacillus wären, damit trotz der starken Baktericidie des Kaninchenserums in vitro, im Organismus günstige Bedingungen zur Entwicklung gewährleistet.

Man könnte auch daran denken, durch geeignete Prozeduren die Komplemente des Organismus an der Infektionsstelle zu konzentrieren. In diesem Sinne deutet WASSERMANN die Seite 509 erwähnten Resistenzversuche von ISSAEFF, bei denen durch Injektion verschiedener Stoffe (Urin, Bouillon u. s. w.) in das Bauchfell beim Meerschweinchen eine erhöhte Resistenz erzielt wurde. Diese Substanzen sollen nach WASSERMANN einen vermehrten Zufluss von Komplementen bewirken.

Diese Erklärung dürfte jedoch kaum den Thatsachen entsprechen, da im Peritoneum eines normalen Tieres sicher stets Komplemente genug vorhanden sind für die spärlichen Ambozeptoren des normalen Tieres, zumal die gleiche Komplementmenge ja für enorme Mengen von Ambozeptoren ausreicht, bei der passiven Immunisierung im PFEIFFERschen Meerschweinchenversuch. Die erhöhte Resistenz ist vielmehr im Sinne von R. PFEIFFER durch den vermehrten Zufluss der Ambozeptoren des Normaltieres nach dem Orte der Infektion infolge der Vorbehandlung zu erklären. Daneben mag auch eine Vermehrung des Komplementes begünstigend in Frage kommen.

Auch der günstige Einfluss der Stauungshyperämie nach BIER[395] und der aktiven Hyperämie z. B. bei Verwendung von Alkoholverbänden, heißer Luft u. s. w. dürfte

*) LEVADITI[393] glaubt, dass nach den Versuchen v. DUNGERNS, WILDES und MÜLLERS die Gegenwart eines frei im Blut zirkulierenden Komplementes ausgeschlossen sei.

Es sei an dieser Stelle auch erwähnt, dass es v. LINGELSHEIM[394] gelang, durch pflanzliche Produkte, nämlich den Schleim von Carageenmoosen, tierischen Seris die Komplemente bis auf einen geringen Bruchteil und den Ambozeptor ganz zu entziehen.

auf eine reichliche Zufuhr von Schutzstoffen sowohl Ambozeptor wie Komplement an die betreffende Stelle zu erklären sein. (Erweiterung der Gefäße und Vermehrung der durch die betreffenden Organe in einer gegebenen Zeit durchströmenden Blutmenge.)

Nötzel[396] gelang es z. B. von mit Streptokokken oder Milzbrandbazillen geimpften Tieren 75% durch Erzeugung einer Stauungshyperämie an der Infektionsstelle zu retten, während alle Kontrolltiere eingingen. Auch die Heilwirkung der Laparotomie bei Bauchfelltuberkulose erklärt Hildebrand[397] als Folge einer durch den Reiz des Eingriffs bedingten Hyperämie.

Für den Umstand, dass traumatisch geschädigte Gewebezellen eine Prädilektionsstelle für Wundinfektion liefern, bieten die Versuche von v. Dungern und namentlich von Wilde, die die Absorption der Schutzstoffe durch abgetötete Organzellen eingehend studiert haben, eine Erklärung. Siehe auch Seite 496.

Die beobachtete Komplementabnahme bei Ausschaltung der Leber durch Phosphorvergiftung (Ehrlich & Morgenroth[235]) bei chronischen Eiterungsprozessen (Metallnikoff[398]) sowie im Hungerzustand (Bentivegna & Corini[399]) dürfte die leichte Empfänglichkeit für akute Infekionskrankheiten bei chronischen Leiden erklären.

Ein vollständiges Verschwinden der Komplemente aus dem Serum des lebenden Tieres konnten Schütze & Scheller[400, 401] durch intravenöse Injektion von Hogcholera oder Ziegenblut beim Kaninchen erzielen.

Während im letzteren Falle bereits in 2—4 Stunden eine Regeneration der Komplemente zu konstatieren war, waren im ersteren Falle auch 20 Stunden nach der Injektion die Komplemente noch nicht wieder nachweisbar.

Eine Vermehrung der Komplemente haben Nolf[402], P. Müller[371] durch Injektion verschiedener indifferenter Substanzen — Bouillon, Blutplasma u. s. w. — erzeugt. Wassermann versuchte das gleiche durch Antikomplementinjektion zu erreichen, ausgehend von der Erwägung, dass die haptophoren Gruppen von Komplement und Antikomplement Affinität zueinander besitzen. Seine Versuche hatten nicht den erwarteten Erfolg.

Von großer Bedeutung für die Praxis der Schutzimpfung dürften sich in Zukunft die Berücksichtigung der von R. Pfeiffer & Friedberger gefundenen Antiimmunkörper erweisen. Die Möglichkeit der Bildung derartiger Körper erklärt zunächst die kurze Dauer der passiven Immunität nach Injektion heterologen Immunserums, für die bislang eine befriedigende Erklärung nicht vorlag.

Für eine Ausscheidung der Ambozeptoren mit den Se- und Exkreten kommt eigentlich nur die Milch, wie Brieger & Ehrlich[403] für Tetanusantitoxine, R. Pfeiffer für Choleraimmunkörper gezeigt haben, in Betracht; das Absinken des Titerwertes aktiv oder passiv immunisierter Tiere erfolgt aber in gleicher Weise auch bei männlichen Individuen, und hierfür giebt eben die Existenz der Antiimmunkörper eine Erklärung.

Das Auftreten von Antiimmunkörpern unter dem Einflusse der passiven Immunisierung lässt es empfehlen, bei einem Individuum, bei dem nach einer Präventivimpfung eventuell später eine zweite passive Impfung zu Heilzwecken nötig wird, nunmehr das Immunserum einer anderen Tierspecies zu benutzen. In diesem Falle können im Organismus im Anschluss an die erste Injektion erzeugte Antiimmunkörper keine schutzhemmende Wirkung entfalten, da ja, wie gezeigt wurde, die Antiambozeptoren streng spezifisch nur gegen die Ambozeptoren der Tierspecies gerichtet sind, die ihre Erzeugung veranlasste.

Ganz allgemein dürfte es sich schließlich im Interesse eines lang andauernden Schutzes empfehlen, auch zur passiven Schutzimpfung ebenso wie bei der Serumbehandlung zu Heilzwecken (siehe oben) ein artverwandtes Serum zu benutzen, da natürlich die Antiambozeptorenbildung um so intensiver verlaufen dürfte, je artfremder das Immunserum für den betreffenden Organismus ist.*)

---

*) Das geht auch aus den Untersuchungen Schützes[404] hervor, der bei der Vorbehandlung von Meerschweinchen mit gleichen Mengen (an Immunitätseinheiten) von Meerschweinchen-Ziegen-Kaninchencholeraimmunserum den passiven Schutz durch Vorbehandlung mit homologem Serum ca. 4mal dauerhafter fand.

Auch das allmähliche Verschwinden der Immunität bei aktiv immunisierten Tieren und die zeitweiligen Schwankungen des Titerwertes in der Immunisierungsperiode auch zu Zeiten, in denen keine Injektion von neuem Vaccin erfolgte, erklärt R. Pfeiffer durch die Bildung von Autoantiambozeptoren.

Die bei der Immunisierung von Laboratoriumstieren zu beobachtende Titerabnahme im unmittelbaren Anschluss an die Bakterieninjektionen könnte dagegen durch eine Bindung der im Blut kreisenden Ambozeptoren an die eingeführten Bakterien erklärt werden. Es handelt sich vielleicht hier um ähnliche Verhältnisse, wie diejenigen, denen das terrassenförmige Aussehen der Diphterieantitoxinkurve zu Grunde liegt.

Durch analoge Verhältnisse erklärt sich auch die oben angeführte Beobachtung von Mertens[202], nach der minimale Bakterienmengen vom Subkutangewebe aus eine viel geringere Antikörperproduktion auslösen als bei intravenöser Injektion. Bei der langsamen Resorption und dem weiten Wege des Vaccins im ersteren Falle bis zu den Rezeptoren der Zellen, denen die Antikörperbildung hauptsächlich obliegt, findet eine stärkere Sättigung mit den normal vorhandenen, im Organismus kreisenden Ambozeptoren statt, so dass weniger Bakterienrezeptoren in Aktion mit den Zellrezeptoren zu treten vermögen.

Wassermann[160] giebt für diese Erscheinung auf Grund seiner S. 519 besprochenen Anschauung über den »Bindungsreiz« eine etwas abweichende Erklärung. Nach ihm kommt die höhere Ambozeptorenbildung bei intravenöser Injektion dadurch zustande, dass in diesem Fall der »Ictus immunisatorius« (Ehrlich) ein größerer ist, indem mehr bindende Gruppen auf einmal an die Zellrezeptoren herantreten.

Auch aus dem Phänomen der Komplementablenkung liefern dessen Entdecker (Neisser & Wechsberg) neue Gesichtspunkte für die Praxis der Immunserumbehandlung. Unter der Voraussetzung, dass das Neisser-Wechsbergsche Phänomen auch im tierischen Organismus in Wirkung zu treten vermag, denken sie an die Möglichkeit, dass ein Individuum bei aktiver Immunisierung seine natürliche Resistenz dadurch verliert, dass es im Verhältnis zu der Menge seines Komplementes eine zu große Menge Zwischenkörper produziert, die dann nicht vorteilhaft, sondern nachteilig wirkt. Es wäre dementsprechend auch bei einer passiven Immunisierung nicht nur die absolute Menge von Ambozeptor und Komplement, sondern auch ihr relatives Mengenverhältnis von hoher Bedeutung.

Auch Hahn & Tromsdorff[405] erwägen auf Grund von Versuchen über die hämolytische Wirkung des normalen Menschenserums die Möglichkeit, dass durch Einfuhr eines Immunserums infolge Komplementablenkung die normale baktericide Wirkung des Menschenserums beeinflusst werden kann.

Die Thatsache, dass bei einer passiven Immunisierung der Schutz zwar schnell eintritt, aber auch wieder schnell verschwindet, bei einer aktiven Immunisierung dagegen länger anhält, dafür aber nicht unmittelbar an die Impfung sich anschließt, führte zum Verfahren der gemischten Impfung — »*Serovaccination*«, dessen praktischer Wert zuerst bei der Rinderpestbekämpfung von Kolle & Turner mittelst der Simultanmethode demonstriert ist. Es bietet auch den Vorteil, dass der Bakterienimpfstoff bei Gegenwart von Immunserum besser vertragen wird und seinen immunisatorischen Reiz ausüben kann. Es werden ferner weniger die Reaktionserscheinungen hervorgerufen, die bei einem vor der Impfung bereits mit latenter natürlicher Infektion behafteten Organismus in der Periode der ersten Reizung häufig zu schweren Folgen führen,

Die Serovaccination ist von Lorenz[406-409] und Leclainche[410-412] gegen Schweinerotlauf, von Schreiber[413] sowie Wassermann & Ostertag[365] gegen Schweineseuche, von Kolle & Turner[414] gegen Rinderpest, von Sobernheim[415, 416] gegen Anthrax, von Besredka[417]*) gegen Pest, Cholera, Typhus, ausgeübt worden.

---

*) Besredka verfuhr insofern etwas abweichend als er nicht Bakterien und Serum, sondern nur die mit Immunserum beladenen Bakterien injizierte.

Allerdings darf bei der gemischten Vaccination nicht eine vollständige Sättigung der Bakterien mit Immunkörpern des Serums herbeigeführt werden, da ja infolge der erwähnten Untersuchungen von R. PFEIFFER & FRIEDBERGER alsdann die Antikörperbildung ausbleibt.

Bei denjenigen Bakterienarten, die, wie es Seite 531 von dem Schweineseucheerreger beschrieben wurde, starke Rassendifferenzen innerhalb der Arteinheit aufweisen, hat man den Nachteil eines nur rassespezifischen Serums für die Praxis der passiven Immunisierung dadurch zu umgehen gesucht, dass man die Tiere mit einer großen Anzahl verschiedener Rassen immunisierte und die dabei gewonnenen »polyvalenten« Sera zur passiven Immunisierung benutzt: polyvalente Antistreptokokkensera (DENYS & van de VELDE[418]), polyvalentes Schweineseuchenserum (OSTERTAG & WASSERMANN[365]).

Zur Erzielung eines hochwirksamen Serums erfolgt die Injektion allgemein am zweckmäßigsten auf Grund der MERTENSschen Experimente intravenös.

Von großem Einfluss für die Immunisierungstechnik erwies sich auch das Verhalten der Kultur. Zu einer möglichst intensiven Produktion von Antikörpern bei der aktiven Immunisierung sind nach R. PFEIFFER & FRIEDBERGER[246] virulente, nach WASSERMANN[160] solche Kulturen zu wählen, die ein möglichst starkes Bindungsvermögen besitzen; das letztere dürfte jedoch in der Mehrzahl der Fälle der Virulenz proportional sein. Nach Untersuchungen von MEYER[419] ist es nicht empfehlenswert, zur Herstellung von Seris für die menschliche Therapie solche Stämme zu wählen, die durch Tierpassagen virulent gemacht worden sind. Dieser Autor hatte die interessante Beobachtung gemacht, dass Streptokokkenstämme, die durch das ARONSONsche Antistreptokokkenserum nicht agglutiniert wurden, durch Mäusepassagen eine Aenderung insofern erfuhren, dass sie nunmehr der Wirkung der Agglutinine dieses Serums zugängig wurden. Diese Beobachtung dehnt nun MEYER auf die Immunkörper aus und glaubt damit den Beweis geliefert zu haben, dass ein für den Menschen wirksames Serum nicht durch Injektion von Bakterien gewonnen werden kann, die durch Tierpassagen in ihrer Virulenz gesteigert worden sind.

Es ist jedoch Uebertragung der Verhältnisse bei der Agglutination auf die bei der Bakteriolyse nach dem, was S. 554ff. auseinandergesetzt ist, keineswegs statthaft.

Die Theorie Metschnikoffs.

Es ist bereits in dem Kapitel »Quelle der Alexine« die Anschauung METSCHNIKOFFS bezüglich der natürlichen Immunität eingehend besprochen worden, soweit sie sich auf die Ursprungsstätte und Wirkungsweise des Alexins bezieht. Es erübrigt hier noch diejenigen Punkte nachzutragen, die nach der Entdeckung der komplexen Zusammensetzung auch des Bakteriolysins des normalen Serums in der METSCHNIKOFFschen Theorie einen weiteren Ausbau erfahren haben. Es handelt sich hier im wesentlichen um die Rolle, die den Ambozeptors im Normalserum nach METSCHNIKOFF zukommt.

Im Gegensatz zu seiner Anschauung bezüglich der Immunisera ist METSCHNIKOFF in Bezug auf die normalen Sera der Ansicht, dass die Phagocyten, um den Organismus von Bakterien zu befreien, eine vorherige Mitwirkung von außerhalb der Phagocyten befindlichen Zwischenkörpern nicht brauchen. Die Phagocyten zerstören die Bakterien und befreien den Organismus von denselben ohne irgend welche Mitwirkung der Körperflüssigkeiten.

Zunächst kommt er auf Grund der Seite 526 besprochenen Methode von BORDET und GENGOU zu der Anschauung, dass im normalen Serum Zwischenkörper gar nicht oder nur in minimalen Mengen vorhanden sind. Speziell konnte nach dieser Methode kein für den B. proteus passender Zwischenkörper im normalen Meerschweinchenserum nachgewiesen werden. Trotzdem werden innerhalb des Meerschweinchenorganismus die Proteuskeime, wie dass die Untersuchungen von BORDET darthun, in den Leukocyten prompt vernichtet. Da durch den Mangel an Zwischenkörpern (sc. nach BORDET-GENGOUS Methode eine vorherige Einwirkung desselben nicht stattgefunden haben kann, eine Verankerung des Alexins ohne ihn aber nicht möglich ist, folgert METSCHNIKOFF, dass der Zwischenkörper innerhalb der Phagocyten enthalten ist. Diese Deduktionen METSCHNIKOFFS sind auf einer Methode aufgebaut, die wie bereits Seite 526 auseinandergesetzt wurde, für die Entscheidung der Frage nach der Existenz von Ambozeptoren nicht beweisend ist und sind daher hinfälllig. Wir müssen vielmehr an die sowohl für hämolytische wie bakteriolytische Sera erwiesene Thatsache des Vorkommens der einschlägigen Immunkörper im Normalserum und ihrer Bedeutung bei der extracellulären Zerstörung der betreffenden Elemente festhalten.

Wenden wir uns nun zu der Besprechung der METSCHNIKOFFschen Auffassung über den Mechanismus der *erworbenen* Immunität. Hier erkennt er auf Grund der BORDETschen Versuche, die die Zusammensetzung des Bakteriolysins aus zwei Komponenten aufgedeckt haben, dem Ambozeptor eine höhere Bedeutung zu, auch ist er der Ansicht, dass dieser Körper nach seiner unter dem Einflusse der Immunisierung erfolgten reichlichen Bildung in die Körperflüssigkeiten übergeht. Da er jedoch allein zum Zustandekommen der Bakteriolyse nicht ausreicht, das Alexin aber nach seiner Meinung nie frei im Plasma zirkuliert, sondern stets nur in den Leukocyten vorhanden ist, so bleibt die Auffassung bestehen, dass nur innerhalb dieser Zellen sich der Vernichtungskampf des Organismus gegenüber den Bakterien abspielt.

Bereits S. 497 ff. ist der Nachweis geliefert worden, dass das Alexin frei im Plasma zirkuliert, so dass eine weitere Diskussion der genannten Frage sich eigentlich erübrigt, doch hält METSCHNIKOFF an seiner früheren Auffassung fest. In den Fällen, in denen bei immunisierten Tieren extracelluläre Zerstörung der Bakterien sich konstatieren lässt, handelt es sich nach ihm nicht mehr um normale Verhältnisse, sondern er erklärt sich hier den Vorgang durch ein abnormales Freiwerden des Alexins, sei es durch Phagolyse im Organismus, sei es durch Zerfall der Leukocyten bei der Serumausscheidung in vitro. Zur Begründung dieser Anschauung bezüglich der erworbenen Immunität führt METSCHNIKOFF die Argumente an, die bereits bei der natürlichen kurz aufgeführt sind und hier eingehender besprochen werden sollen.

Die deutliche, spezifische, extracelluläre Zerstörung der Choleravibrionen im Peritoneum aktiv oder passiv hochimmunisierter Meerschweinchen erklärt auch METSCHNIKOFF durch die Gegenwart von Ambozeptor und Komplement (Alexin). Nur stellt das PFEIFFERsche Phänomen nach METSCHNIKOFF einen »Spezialfall« dar, bedingt durch die Verhältnisse des Experiments. Das Komplement ist nach seiner Auffassung nicht unter normalen Verhältnissen in der Peritonealflüssigkeit vorhanden, sondern wird erst durch einen Zerfall der daselbst befindlichen Leukocyten bei der Injektion der Bakterien frei, infolge Einbringens der körperfremden Suspensionsflüssigkeit und der Temperaturdifferenz, die diese in der Regel gegenüber der des Organismus besitzt. (Uebrigens behauptet METSCHNIKOFF, dass auch bei nicht präparierten hochimmunisierten Tieren keineswegs das PFEIFFERsche Phänomen allein die Vernichtung der Vibrionen bedinge, wie es bei der Entnahme von Exsudat mit Glaskapillaren erscheint. Es finden sich vielmehr, wie GRUBER[420] und CANTACUZÈNE[421] zuerst zeigen konnten, zahlreiche mit Vibrionen angefüllte Leukocyten. Diese entgehen nur für gewöhnlich der Beobachtung, weil sie auf dem Omentum sich abgelagert haben.)

Wenn es gelingt, den von dem Austritt des Alexins gefolgten Leukocytenzerfall hintanzuhalten, so soll auch bei dem hochimmunisierten oder passiv geschützten Tiere nach METSCHNIKOFF das PFEIFFERsche Phänomen der extracellulären Vibrionenzerstörung »unterdrückt« werden können.

Die Leukocyten des Peritoneums werden nun durch eine vorherige Injektion von Bouillon und anderen Flüssigkeiten nach Untersuchungen von ISSAEFF[100] und PIERALLINI[101] derartig präpariert, dass die nachherige Injektion einer Bakterien-

emulsion nicht von einem Leukocytenzerfall gefolgt ist. Unter diesen Umständen kann den Untersuchungen von METSCHNIKOFF bei Cholera und GARNIER[422] bei Typhus zufolge keine extracelluläre Bakterienauflösung mangels eines Komplementes statthaben; die Bakterien werden vielmehr ausschließlich in den Leukocyten von dem hier aufgestapelten Alexin in Granula verwandelt.

Wenn wir von den Einwänden, die gegen das Auftreten der Phagolyse überhaupt vorgebracht sind — s. S. 501 — hier ganz absehen, so sind auch die von METSCHNIKOFF an präparierten Teilen erhobenen Beobachtungen von anderer Seite durchaus nicht bestätigt worden.

Zunächst sah PFEIFFER keineswegs das nach ihm benannte Phänomen bei präparierten Tieren ausbleiben und ABEL[423] beobachtete unter diesen Bedingungen gleichfalls reichliche Granulabildung neben der Phagocytose.

METSCHNIKOFF führt nun zur Erklärung dieser abweichenden Befunde die Thatsache an, dass die für das Ausbleiben des PFEIFFERschen Phänomens notwendige reichliche Leukocyteneinwanderung ins Peritoneum des präparierten Tieres nicht immer zustande kommt und dass für das Gelingen des Versuchs gewisse Kautelen, Verwendung guter frischer Bouillon, die auf 37—38° erwärmt ist (für die Präparierung) erforderlich seien.

Unter Einhaltung aller dieser Kautelen hat neuerdings ASCHER[107] die Versuche METSCHNIKOFFS wiederholt, ohne dessen Befunde bestätigen zu können. Nach den übereinstimmenden Resultaten von PFEIFFER, ABEL und ASCHER scheint es danach keineswegs angebracht zu folgern, »dass die Frage, ob das PFEIFFERsche Phänomen unterdrückt werden kann, als in bejahendem Sinne beantwortet gelten darf« (METSCHNIKOFF, S. 178).

An denjenigen Körperstellen, an denen Leukocyten physiologisch nicht oder nur spärlich vorkommen (Unterhautbindegewebe, Glaskörper, experimentell durch Zirkulationshemmung erzeugtes Oedem), findet nach METSCHNIKOFF beim immunisierten Tiere ebensowenig wie beim nicht vorbehandelten eine extracelluläre Granulabildung statt. Diese Erscheinung ist nach BORDET im Unterhautbindegewebe und in der Oedemflüssigkeit auf einen Mangel an Komplement zurückzuführen, der im METSCHNIKOFFschen Sinne eine Folge des Fehlens von Leukocyten und deren Zerfalles ist. Im Glaskörper fand BORDET weder Komplement noch Ambozeptor. Jedoch ist diese Materie in ihren Zirkulationsverhältnissen so sehr von dem übrigen Organismus abgeschieden, und nimmt auch sonst in so hohem Grade eine Sonderstellung ein, dass wir uns ein Eingehen auf die Frage der Bakterienzerstörung im Glaskörper ersparen können.

Im Unterhautbindegewebe und in der Oedemflüssigkeit von immunisierten Tieren blieben die Vibrionen nach METSCHNIKOFF, ohne morphologische Veränderungen zu erleiden, liegen, bis die Leukocyten herankamen, sie aufnahmen und in ihrem Innern in Granula verwandelten. Zu ganz analogen Resultaten kam SALIMBENI[424] bei Injektion von Choleravibrionen in das Subkutangewebe eines gegen Cholera hochimmunisierten Pferdes und MESNIL[425] schon vorher bei subkutaner Injektion von Vibrio Massaua bei immunisierten Meerschweinchen. Diese Ergebnisse konnten von PFEIFFER sowie ASCHER bei choleraimmunisierten Meerschweinchen wiederum nicht bestätigt werden. Nach PFEIFFER besteht bei subkutaner Impfung gegenüber der intraperitonealen nur insofern ein Unterschied, als der Prozess in ersterem Fall länger dauert; es erklärt sich dies daraus, dass die zur Auflösung nötigen Komponenten des Bakteriolysins in diesem Falle, entsprechend der weniger günstigen Zirkulationsverhältnisse, später und in weniger großen Mengen an den Ort der Infektion gelangen. Auch hier führt METSCHNIKOFF die Divergenz der Resultate wieder auf Fehler in der Versuchsanordnung zurück. Er erklärt die abweichenden Resultate PFEIFFERS damit, dass bei der Injektion und der späteren Entnahme des Exsudates bei PFEIFFERS Versuchen Hämorrhagieen aufgetreten seien; aus den Leukocyten dieser Blutergüsse soll dann Mikrocytase ausgetreten sein und das PFEIFFERsche Phänomen ausgelöst haben. Auf diese Verhältnisse hat bereits SAWTSCHENKO[426] bei seinen Untersuchungen über die Immunität der Ratten gegen Milzbrand aufmerksam gemacht. Selbst wenn ein derartiger Einfluss leichter Blutergüsse, die der Beobachtung entgangen wären, in einzelnen Fällen eingeräumt werden darf, so erklärt es doch nicht die Thatsache, dass PFEIFFER durchgehend in zahlreichen Versuchen sich von

der Konstanz seiner Befunde überzeugen konnte. — Auch ASCHER, der auf die Vermeidung von Blutungen ganz besonders Bedacht nahm, kam zu Resultaten, die mit denen PFEIFFERS übereinstimmten. Es soll schließlich nicht unerwähnt bleiben, dass auch GRUBER[427] in der Diskussion auf dem letzten internationalen Hygienekongress in Brüssel die Unrichtigkeiten der METSCHNIKOFFschen Befunde und die Uebereinstimmung seiner Resultate mit denen R. PFEIFFERS hervorhob.

Vor allem ist ferner nach METSCHNIKOFF gegen die extracellulare Zerstörung der Bakterien unter normalen Bedingungen die Thatsache beweisend, dass im strömenden Blute des immunisierten Tieres keine Baktericidie außerhalb der Leukocyten erfolgt, weil kein Alexin vorhanden ist. (BORDET-LEVADITI[428].)

Versuche, wie sie GENGOU[90] mit normalem Blutplasma in vitro angestellt hat, gelingen mit dem Blutplasma immuner Tiere nicht, nach METSCHNIKOFF deshalb, weil ein minimaler Zerfall von Leukocyten bei dem Stande unserer heutigen Technik doch nicht zu vermeiden ist und die so freiwerdenden Alexinmengen infolge des hohen Gehalts des Plasmas an Immunkörpern genügen, um die Granulabildung auszulösen.

Da nach allem, was S. 479 ff. dargelegt wurde, Alexin im Plasma des Blutes nachgewiesen ist, so kann die Deutung, die die METSCHNIKOFFsche Schule den Resultaten BORDETS und LEVADITIS giebt, nicht richtig sein. Wahrscheinlich werden größere Mengen Vibrionen im zirkulierenden Blute sehr schnell völlig vernichtet oder aus dem Kreislaufe ausgeschieden, so dass nur diejenigen Exemplare, die von den Leukocyten aufgenommen werden und sich in diesen eine Zeitlang erhalten, dem Nachweis mit unseren Methoden zugänglich sind.

METSCHNIKOFF ist also infolge der voraufgehend besprochenen Experimente der Meinung, dass dies wesentliche Moment bei der Immunität die Phagocytenreaktion ist, während die extracelluläre Bakterienzerstörung nur einen »Sonderfall« darstelle. Denn die Unterdrückung des PFEIFFERschen Phänomens, die nach seiner Meinung in den vorgeschilderten Versuchen erfolgt ist, ist für die Schutzkraft des immunisierten Organismus irrelevant, wogegen bei Aufhebung der Phagocytenreaktion in jedem Falle der Körper auch die Immunität einbüßen soll.

In diesem Sinne sah CANTACUZÈNE[429] die Vernichtung von Choleravibrionen im Peritoneum aktiv oder passiv immunisierter Meerschweinchen ausbleiben, wenn durch eine voraufgegangene Opiuminjektion die Phagocyten gelähmt und an der Einwanderung zum Ort der Infektion gehindert waren. Kontrolltiere dagegen überstanden prompt die Infektion mit der gleichen Virusdosis.

Zu ganz analogen Resultaten kam OPPEL[430] bei Typhus, GEORGHIEWSKI[431] bei Pyocyaneus.

Indessen konnte WOLFF, wie ich einer Mitteilung R. PFEIFFERS verdanke, nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen mit Opium, die er im PFEIFFERschen Institut angestellt hatte, die Resultate der Schüler METSCHNIKOFFS nicht bestätigen.

Des weiteren sucht nun METSCHNIKOFF zu demonstrieren, dass die Zwischenkörper im Vergleich zu den Phagocyten nur eine ganz untergeordnete Rolle spielen; denn ein immunisierter Organismus kann nach ihm geschützt sein, ohne dass das Serum starke baktericide Fähigkeit besitzt.

So fand MESNIL[432] das Serum von gegen Schweinerotlauf immunisierten Kaninchen in vitro nicht baktericid aber hochwirksam im Tierversuch. Analoge Beobachtungen erhob SAWTSCHENKO[426] bei milzbrandimmunen Ratten, wo gleichfalls das Serum in vitro keine höhere Baktericidie zeigte als das

von Normaltieren. BORDET fand das Serum von hoch gegen Streptokokken immunisierten Pferden in vitro nicht baktericid.

Die genannten Autoren fanden ferner, dass die betreffenden Bakterienspecies beim Wachstum in Immunserum keine Einbuße ihrer Virulenz erfahren (s. S. 535).

Aus diesen Thatsachen schließen nun METSCHNIKOFF und seine Schüler, dass in den untersuchten Fällen keine einigermaßen bedeutende Abgabe von Zwischenkörpern an die Körperflüssigkeiten erfolgte. Trotz dieses angeblichen Mangels an Ambozeptoren zeigen aber die immunisierten Tiere einen ausgesprochenen aktiven wie passiven Schutz gegenüber der Infektion, den METSCHNIKOFF auf die durch die Immunisierung bedingte Umwandlung der negativen Chemotaxis der Leukocyten in positive zurückführt; besonders auf Grund von Untersuchungen, die er[433, 434] und SAWTSCHENKO[426] bei der Milzbrandinfektion angestellt haben.

Gegen die METSCHIKOFFschen Argumente lassen sich gewichtige Einwände vorbringen.

Es ist absolut unangebracht, auf das Fehlen resp. die geringe Bedeutung der Ambozeptoren aus der Thatsache zu schließen, dass ein Serum in vitro nicht wirksam ist. PFEIFFER hat schon in seinen ersten Publikationen darauf aufmerksam gemacht, dass im Reagenzglas nur die in einer gegebenen Serummenge vorrätigen Schutzstoffe wirken können, während im Tierkörper die Antikörper des gesamten Organismus zur Verfügung stehen und successive im Fortschreiten des Infektionsprozesses in Aktion zu treten vermögen. In vitro muss die Baktericidie naturgemäß ausbleiben, wenn besonders bei widerstandsfähigen Mikroorganismen der Gehalt des Serums an Immunkörpern kein sehr hoher ist, oder vor allem, wenn kein oder kein passendes Komplement in genügenden Mengen vorhanden ist. Auch das Phänomen der Komplementablenkung kann bei Invitroversuchen zu falschen Schlüssen Veranlassung geben. Kurz, der Ausfall des Reagenzglasversuches ist in keiner Weise geeignet die Frage zu entscheiden, ob Immunkörper vorhanden sind, die in vivo die Immunität des Organismus bedingen. Eine Uebertragung der Verhältnisse in vitro auf die in vivo muss zu den folgenschwersten Irrtümern führen.

Noch weniger ist es angängig aus der Tatsache, dass beim Wachstum der Mikroorganismen in dem für sie spezifischen Immunserum keine Virulenzabnahme eintritt, Schlüsse zu ziehen bezüglich einer untergeordneten Bedeutung der Immunkörper.

In dem Abschnitt über den Rezeptorenapparat des Bakteriums ist bereits der Beweis geführt, dass beim Wachstum in Immunserum im Gegenteil die Erhaltung der Virulenz eine notwendige Konsequenz unserer Auffassung über die Bedeutung und Wirkungsweise der baktericiden Sera ist und weit davon entfernt, gegen die wichtige Rolle der Ambozeptoren bei der Immunität zu sprechen, zeugt sie vielmehr um so deutlicher für dieselbe.

METSCHNIKOFF führt weiterhin zur Stütze seiner Theorie die Thatsache ins Feld, dass ein Immunserum wohl reichlich Zwischenkörper enthalten kann, aber dennoch nicht gegen Infektion Schutz zu verleihen braucht. Diese Thatsache ist richtig (sie kommt z. B. beim Versuch der passiven Immunisierung von Mäusen mit hochwertigem Serum milzbrandimmuner Meerschweinchen zum Ausdruck), doch spricht sie nicht im Sinne METSCHNIKOFFS gegen die Bedeutung der Immunkörper, erklärt sich vielmehr zufolge der oben gemachten Auseinandersetzungen auf Grund der plurimistischen Auffassung aus Mangel an einem passenden Komplement.

Anders verhält es sich zunächst scheinbar bei der zuerst von WERNICKE (cit. n. METSCHNIKOFF S. 222) beobachteten und dann von NITTIS[435] bestätigten Thatsache, dass es nicht gelingt die erworbene Immunität von gegen Milzbrand immunisierten Meerschweinchen passiv auf andere Individuen der *gleichen* Species zu übertragen. Hierher rechnet auch METSCHNIKOFF Versuche von DELIUS & KOLLE[436], die Meerschweinchen gegen die 10fach tödliche Dosis von

Influenza immunisieren konnten, ohne dass ihr Blutserum anderen Tieren Schutz verlieh.

Hier kann nicht der Mangel eines passenden Komplements zur Erklärung herangezogen werden und doch sind die Versuche keineswegs irgendwie im Sinne METSCHNIKOFFS beweisend. Es handelt sich um Tiere, die nur sehr schwer überhaupt gegen die betreffende Bakterienspecies zu immunisieren sind und dementsprechend keine sehr hohe Immunität erlangen. Unter diesen Umständen können doch Versuche an aktiv immunisierten Tieren, denen ihre gesamten Schutzkörper zur Verfügung stehen, nicht mit solchen an passiv immunisierten verglichen werden, die immer nur einen Bruchteil des Serums und damit nur einen Teil der an und für sich schon nicht großen Immunkörpermenge erhalten.

Andererseits führt METSCHNIKOFF Beobachtungen an, denen zufolge hochvaccinierte Tiere, die nachweisbar eine große Menge von spezifischem Zwischenkörper in ihrem Serum enthalten und deren Serum sicher passiven Schutz verleiht, selbst gegenüber der Infektion mit dem betreffenden Bakterium sehr empfänglich sind.

Für diese Erscheinung hat schon R. PFEIFFER einen Mangel an Komplement verantwortlich gemacht, denn so müssen wir wohl die Erklärung auffassen, dass die »zelligen Elemente des Peritoneums durch Vergiftung oder Ermüdung die Fähigkeit eingebüßt hatten unter dem Einflusse der Antikörper die auflösende Substanz zu produzieren«.

WASSERMANN führt diese Beobachtung auf eine erhöhte, krankhaft gesteigerte Affinität der eingebrachten Bakterien zu den Zellrezeptoren zurück, der zufolge die freizirkulierenden Ambozeptoren trotz ihrer enormen Zahl, wegen der geringeren Affinität nicht die Bakterienprodukte zu verankern vermögen.

Fassen wir nochmals die Argumente METSCHNIKOFFS zusammen, so folgert er die untergeordnete Bedeutung der Zwischenkörper für den Vorgang der Immunität aus folgenden Thatsachen:

1. Bakterien brauchen in wirksamem Immunserum in vitro keine Abtötung zu erfahren.
2. Sie büßen beim Wachstum in Immunserum nicht einmal ihre Virulenz ein.
3. Immunsera, obwohl reich an Zwischenkörpern, können unter Umständen bei einer anderen Tierspecies keinen passiven Schutz verleihen.
4. Sera immunisierter Tiere, die aktiv gegen die Infektion geschützt sind, vermögen unter Umständen Tieren der gleichen Species keinen passiven Schutz zu verleihen.
5. Tiere, deren Serum passiv sicheren Schutz verleiht, können dennoch leicht einer Infektion mit der betreffenden Bakterienspecies erliegen.

Es ist im voraufgehenden gezeigt, dass die Schlüsse, die METSCHNIKOFF aus diesen an sich richtigen Thatsachen zieht, falsch sind.

Auf Grund seiner Folgerungen sieht er sich aber »zu der Annahme gezwungen, dass die Immunsera nicht nur auf die Bakterien, sondern auch auf den Organismus, in welchen man das Serum injiziert, eine bestimmte Wirkung ausüben«. »Da diese sich durch eine starke Phagocytose kundgiebt, so kann man die Reaktion zwanglos dem Bestehen einer stimulierenden Wirkung zuschreiben.«

Da, wie bereits oben auseinandergesetzt wurde, die Normalsera i. R. nach METSCHNIKOFF keine Zwischenkörper enthalten, (sc. nach der Methode BORDET-GENGOU) aber doch schützend wirken, so macht er für diesen Effekt des Normalserums allein die Stimuline verantwortlich, während die Wirkung der Stimuline, die mit dem Serum eines immunisierten Tieres injiziert werden,

durch die Zwischenkörper und vielleicht auch durch die Agglutinine verstärkt wird (METSCHNIKOFF, S. 319).

Die »Stimuline« sind nach METSCHNIKOFF von den Zwischenkörpern gänzlich verschieden, vertragen wie diese die Erwärmung auf 60° und geben bei Injektion in einen tierischen Organismus gleichfalls zur Bildung von Antikörpern (»Antistimuline«) Anlass.

Dass ihre Gegenwart im Immunserum von höherer Bedeutung als die der Zwischenkörper ist, folgert METSCHNIKOFF aus nachstehenden Versuchen, die er GENGOU hat anstellen lassen (S. 248).

Mäuse werden durch eine gleichzeitige Injektion von inaktiviertem spezifischen Immunserum und normalem Meerschweinchenserum vor der Infektion mit Rotlaufbazillen geschützt.

Die zuvor mit der Serummischung zusammengebrachten und dann abzentrifugierten Keime töten die Mäuse, obwohl sie den Zwischenkörper verankert haben. Daraus folgert METSCHNIKOFF, dass nicht der mit dem Bakterium verkettete Zwischenkörper den Infektionsschutz bedingt.

Auch diese Versuche lassen sich keineswegs eindeutig im METSCHNIKOFFschen Sinne erklären. Es sind natürlich bei der Absorption in vitro nicht alle Ambozeptoren noch das gesamte Komplement an die Bakterien herangetreten, während bei gleichzeitiger Injektion der Serummischung diese Substanzen im Organismus der Meerschweinchen ausgenutzt werden konnten.

Die Wirkung des Immunserums besteht aber nach METSCHNIKOFF nicht nur in der Umwandlung der negativen Chemotaxis in eine positive.

Bei einigen Infektionskrankheiten tritt selbst bei empfänglichen Tieren Phagocytose auf, wie dieses auch Untersuchungen von KOCH, LÖFFLER und SCHÜTZE bei Schweinerotlauf und Mäuseseptikämieinfektionen beweisen; aber nur bei den immunisierten Tieren folgt nach METSCHNIKOFF auf die Aufnahme der Mikroorganismen deren prompte und ausgiebige Zerstörung.

»Die Erwerbung der Immunität gegen Bakterien beruht demnach nicht nur in der Umwandlung negativer in positive Chemotaxis, sondern auch darauf, dass die Phagocyten nunmehr ihre Beute besser zu verdauen vermögen« (S. 228).

Kurz zusammengefasst lautet die Quintessenz der METSCHNIKOFFschen Lehre nach seinen eignen Worten wie folgt:

»Die extracelluläre Zerstörung der Bakterien findet beim lebenden Organismus nur unter besonderen Bedingungen statt, und zwar dann wenn die Phagocyten eine vorübergehende Schädigung (Phagolyse) erleiden und dabei Mikrocytase aus ihrem Inneren austritt. Diese Stoffe sind daher kein besonderer Bestandteil der Blutflüssigkeit. . « »Diese löslichen Fermente stammen vielmehr von den Phagocyten und bedingen die intracelluläre Verdauung. .« »Schutzstoffe und Zwischenkörper werden oft gleichzeitig bei immunisierten Individuen nachgewiesen. Dieselben können entweder auf die Bakterien derartig einwirken, dass dieselben sich mit Zwischenkörper beladen, oder aber sie wirken unmittelbar auf den infizierten Organismus, indem sie seine Schutzapparate zu stärkerer Bethätigung anregen; jedoch können die beiden obengenannten Substanzen ein Bakterium weder in seines Lebenskraft, noch in seiner Virulenz modifizieren.«

»Die Phagocytenreaktion tritt regelmäßig bei der erworbenen Immunität auf. Die Phagocyten, welche für gewöhnlich nur unvollkommen oder gar nicht ihre antibakterielle Funktion ausüben, erlangen im Anschluss an die Immunisierung eine erhöhte Aktivität. Sie zeigen deutlich positive Chemotaxis und erwerben die Eigenschaft, in bedeutend höherem Grad die Bakterien zu verdauen. In der Erhöhung dieser verdauenden Eigenschaft ist die starke Produktion der genannten Substanzen seitens der Phagocyten bedingt. Schutzstoffe und Zwischenkörper werden in großer Menge durch diese Zellen produziert und gehen in die Körperflüssigkeiten des Organismus über. Da dieselben nun Produkte der Phagocyten sind, so ist es selbstverständlich dass in manchen Fällen von erworbener Immunität der Organismus mit den Bakterien fertig wird, ohne dass man Schutzstoffe in den Körperflüssigkeiten nachzuweisen vermag; denn diese Stoffe brauchen sich nur in den Phagocyten selbst zu befinden und nicht in den allgemeinen Kreislauf überzutreten.«

Sind die Agglutinine eines Immunserums mit den Bakteriolysinen identisch? (Theorie Gruber-Baumgarten.)

Gruber hat nach der Entdeckung der Agglutinine diese für identisch mit den Pfeifferschen Immunkörpern angesehen und hat seine Anschauung trotz der zahlreichen Einwendungen, die gegen ihre Richtigkeit zuerst von Pfeiffer & Kolle, später dann von einer Reihe von anderen Autoren erhoben worden, mit großer Hartnäckigkeit aufrechterhalten. In der jüngsten Zeit hat er jedoch die Unhaltbarkeit dieser seiner ursprünglichen Anschauung auf dem Hygienekongress in Brüssel zugegeben.

Nach Grubers[437–438] ursprünglichen Anschauung sowie nach der Durhams[439], Wieners[440] und Trumpps[441], Baumgartens[441a], findet die eigentliche Auflösung der Bakterien ausschließlich durch die Alexine statt, die auch im Normalserum für die Auflösung in Betracht kommen. Die Antikörper, die er mit den Agglutininen identifiziert, haben nur die Aufgabe, vorher die Hüllen der Bakterien zum Verquellen zu bringen und dadurch den Alexinen ihre Thätigkeit zu erleichtern. Diese Auffassung ist jedoch keineswegs mit den Thatsachen in Einklang zu bringen.

Eine Quellung der Bakterien, wie sie Gruber als Vorstadium der Agglutination annimmt, konnten Pfeiffer & Kolle[174] niemals in agglutininhaltigem Serum beobachten. Die durch das Immunserum agglutinierten Bakterien ließen färberisch keine Aenderungen erkennen, ja, selbst die zarten Geißeln waren intakt erhalten.

Wenn man allerdings ganz frisches Immunserum verwendet, in dem das Komplement noch wirksam ist, so sieht man zuweilen eine Quellung der eingebrachten Mikroben bei der Agglutination; diese Erscheinung hat jedoch mit dem Gehalt des Serums an Agglutinin nichts zu thun; sie ist eine Folge der beginnenden bakteriolytischen Wirkung und bleibt in zuvor durch Erwärmen auf 56° inaktiviertem Serum aus, ohne dass die Agglutination im geringsten gehemmt ist (Kraus & Seng[442]).

Noch deutlicher lässt sich das Ausbleiben einer Quellung bei der Agglutination von Erythrocyten durch ein entsprechendes Serum demonstrieren.

Während bei weitem in der Mehrzahl der Fälle ein bakteriolytisches Immunserum auch agglutinierende Fähigkeit besitzt, besteht doch nach Pfeiffer & Kolle kein Parallelismus zwischen agglutinierender und bakterienauflösender Fähigkeit, und es giebt Normal- und Immunsera, denen nur eine der beiden Fähigkeiten zukommt.

So besitzt (Pfeiffer & Kolle) normales Taubenserum kein agglutinierendes, aber ausgesprochen bakteriolytisches Vermögen gegen Choleravibrionen und R. Pfeiffer & Kolle haben auch Immunserum von Cholerarekonvaleszenten gesehen, dass, ohne stärker wie normal agglutinierend zu wirken, einen hohen baktericiden Titer hatte. Die gleichen Verhältnisse konstatierten Pfeiffer, Bordet und Gengou im Serum von Typhusrekonvaleszenten.

Gengou[443, 444] fand zwischen Agglutinationsfähigkeit des Normalserums für Milzbrand und Disposition der betreffenden Tierspecies bei den meisten Arten keinerlei Beziehungen. Das Serum der für Anthrax hochempfänglichen Ratte agglutiniert das erste Vaccin nur im Verhältnis 1 : 10.

Umgekehrt hat Kruse (cit. nach Castellani[445]) nach Injektion von Dysenteriebazillen bei Schafen ein hochagglutinierendes und nicht schützendes Serum erhalten. Auch Goldberg[446] fand keinen Zusammenhang zwischen Agglutinationsgrad und Immunität. Das Serum der milzbrandimmunen weißen Ratte agglutiniert den betreffenden Mikroorganismus schwach, das des gleichfalls immunen Hundes stark.

Georghiewsky[447] hat bei einer gegen B. pyocyaneus immunisierten Ziege ein höher agglutinierendes Serum als bei einem mit der gleichen Bakterienart behandelten Kaninchen erhalten; das letztere Serum aber wirkte stärker baktericid als das der Ziege.

Gengou[443] fand bei einem mit virulentem Milzbrand immunisierten Hunde bei höherer baktericider Wirkung geringe Agglutinationskraft, während ein zweiter mit Vaccin I geimpfter stärkere Agglutinationsfähigkeit aber einen geringeren baktericiden Titer aufwies.

Ebenso hat Wassermann[448] bei der Immunisierung von Tieren gegen Hogcholera nur ein agglutinierendes Serum erhalten.

Aronson[179] fand bei Pferdeantistreptokokkenserum gleichfalls keinen Parallelismus im Gehalt des Serums an Agglutininen und Immunkörpern, Neufeld[489] konstatierte das gleiche beim Antipneumokokkenserum, Bassenge & Rimpan[499] beim menschlichen Typhusserum.

Zur Erklärung der Fälle, in denen deutliche Bactericidie bei geringem oder fehlendem Agglutinationsvermögen vorhanden ist, behaupten Shibayama[451] sowie Baugmarten[441a], dass das Phänomen der Agglutination nur durch die schnell und kräftig auftretende Auflösung verdeckt werde, während umgekehrt die Sera, in denen die Agglutination allein beobachtet wird, von weniger starkem Titer sein sollen. Es ist dies jedoch kaum mit der Thatsache vereinbar, dass z. B. nach der erwähnten Beobachtung von Pfeiffer & Kolle normales Taubenserum, das, obwohl es keinen hohen Titer für Cholera besitzt, doch ausschließlich bakteriolytische, keine agglutinierenden Eigenschaften zeigte.

Wassermann sieht übrigens den mangelnden Parallelismus zwischen bakteriolytischen Immunkörpern und Agglutiningehalt keineswegs als beweisend an für die Verschiedenheit der beiden Stoffe. Der Immunkörper ist ein aus zwei Komponenten bestehendes Gebilde; beim Fehlen des einen bleibt die Bakteriolyse aus, während der für das Zustandekommen der Agglutination nötige Anteil intakt erhalten sein könnte (agglutinierendes, nicht baktertolytisches Serum). Umgekehrt können die zwei bakteriolytischen Komponenten des Immunkörpers vorhanden sein und der die Agglutination auslösende Anteil kann seines wirksamen Elementes beraubt sein (bakteriolytisches nicht agglutinierendes Serum).

Die übrigen besprochenen Versuche sprechen jedoch, wie auch Wassermann hervorhebt, für die Richtigkeit der dualistischen Auffassung.

Pfeiffer & Kolle konnten sogar aus dem Rückstande eines lange unter Alkohol aufbewahrten Serums Stoffe isolieren, die reich an Agglutininen waren und nur spärlich Antikörper enthielten. Bei Aufbewahrung des Serums in zugeschmolzenen Glasröhren fanden sie gleichfalls einen starken Verlust der Antikörper unter relativer Schonung der Agglutinine.

Umgekehrt fand Mertens[202] im Pfeifferschen Institut, dass das 5 Jahre unter Phenol in verkorkten Flaschen aufbewahrte Immunserum seinen Titer quantitativ vollständig erhalten hatte, während die Agglutinationskraft bedeutend gesunken war, ähnliche Befunde erhoben Bassenge & Rimpan mit getrocknetem Typhuseselserum.

Nach unseren heutigen Anschauungen über den Bau der Agglutinine beweist diese Beobachtung nicht die unbedingte Verschiedenheit der Agglutinine von den Immunkörpern. Wir wissen jetzt, dass durch gewisse Einflüsse und auch spontan im lange aufbewahrten Serum das Agglutinin teilweise abgebaut und in eine wirksame Modifikation — das »*Agglutinoïd*« — umgewandelt wird, die das Fehlen eines Agglutinins vortäuschen kann.

Auch die Schule Metschnikoffs hält in Uebereinstimmung mit R. Pfeiffer & Kolle die Agglutinine für verschieden von den bakteriolytischen Antikörpern.

Deutsch[452] fand in der Milz des gegen Typhus immunisierten Kaninchens anfangs mehr Immunkörper als im Serum, aber keine Agglutinine, so dass das Organ wohl ausschließlich als die Bildungsstätte der ersteren Art von Körpern zu betrachten ist. Auch diese Thatsache beweist die Richtigkeit der dualistischen Auffassung.

Deutsch, der ferner Auftreten und weiteren Verlauf der Agglutinationsfähigkeit und des bakteriolytischen Vermögens des Serums nach der Impfung der Tiere mit Typhus verfolgte, fand, dass in den Kurven der beiden Stoffe

des Immunserums keineswegs ein absoluter Parallelismus besteht und schloss auch daraus auf ihre Verschiedenheit.

Seine neuesten Untersuchungen[453] an dem Serum mit Schweinerotlauf immunisierter Pferde führten zu ganz den gleichen Resultaten. CASTELLANI[445] konnte bezüglich der Antikörper gegen Dysenterie die Resultate von DEUTSCH bestätigen. Er fand in den ersten Tagen nach der Immunisierung das Serum stets reicher an Agglutininen wie die Milz, während bezüglich der bakteriolytischen Antikörper die Verhältnisse gerade umgekehrt lagen. Die Befunde CASTELLANIS stehen mit früheren Beobachtungen, die JATTA[454] bei Dysenterie erhoben hatte, in Widerspruch.

Nach CASTELLANI tritt auch der Verlust des Immunisierungs- und Agglutinationsvermögens nicht zu gleicher Zeit ein.

Die baktericide Fähigkeit des Serums lässt sich durch Injektion von kohlensaurem Natron erhöhen, während die agglutinierende Substanz nicht beeinflusst wird (GENGOU).

Eine notwendige Voraussetzung der Verschiedenheit von Agglutininen und Antikörpern besteht darin, dass die Gruppen des Bakterienleibes, die die betreffenden differenten Stoffe erzeugen, gleichfalls verschieden sind.

Wenn wir die Stoffe, die Antikörper zu erzeugen befähigt sind, allgemein, einem Vorschlag DEUTSCHS[455] folgend, als »*Antigene*« bezeichnen, so müssen sich durch gewisse Prozeduren eine Trennung der »*Agglutinogene*« von den »*Lysinogenen*« ermöglichen lassen, derart, daß die vorbehandelten Bakteriensubstanzen nur Bakterio-Agglutinine oder nur Bakterio-Lysine zu produzieren vermögen.

Die ersten hierher gehörigen Beobachtungen rühren von FRÄNKEL & OTTO[456] her. Sie fanden, dass die Verfütterung großer Mengen von Typhusbazillen bei jungen Hunden das Auftreten von Agglutininen, nicht aber von Bakteriolysinen zur Folge haben soll. Es konnte diese Erscheinung wie andere, später zu erwähnende Versuche durch eine Zerstörung des die Bakteriolyse auslösenden Bakterienanteils erklärt werden, während der resistentere, die Agglutination bedingende erhalten geblieben wäre.

SCHWARZ[457] gelang es dagegen, durch Verfütterung von B. coli an Meerschweinchen und Kaninchen ein sowohl agglutinisierendes wie baktericides Serum zu erhalten.

Auch ich habe bei Verfütterung von Cholerabakterien an Kaninchen ebenso wie bei Immunisierung von Kaninchen mittelst Filtraten von Cholerakulturen, die künstlicher Verdauung ausgesetzt waren, die Resultate FRÄNKELS & OTTOS nicht bestätigen können.

Die mit Bakterien gefütterten resp. mit künstlich verdauten Bakterien behandelten Tiere erzeugten sowohl Lysine wie Agglutinine.

Dagegen hat BRIEGER[458] in gemeinschaftlich mit SCHÜTZE[459] ausgeführten Untersuchungen gezeigt, dass es durch einen besonderen Abbau der Bakterien in der That gelingt, aus Leibern der Typhusbakterien eine spezifisch agglutinogene Substanz zu isolieren, deren Injektion den Tieren spezifisch agglutinierende, aber keine bakteriolytische Fähigkeiten verleiht.

Die Darstellung dieser Typhusagglutinogene aus den Bakterienleibern unter Vernichtung der Lysinogene gestaltet sich dabei unter Modifikation der ursprünglichen Methode wie folgt (BRIEGER & MAYER[460]): Der Bakterienrasen von 5—8 KOLLEschen Schalen wird in eine Ammoniumsulfatlösung, die durch Zusatz von verdünnter Ammoniumbikarbonat- und Ammoniumkarbonatlösung schwach alkalisch gemacht ist, eingebracht und verbleibt hier 8—10 Wochen bei 37° unter stetiger Kontrolle der Reaktion. Eine eventuell eintretende Säuerung wird sogleich durch Ammoniumkarbonatlösung neutralisiert. Nach der angegebenen Zeit werden die Bakterien durch gehärtetes Filter von der Salzlösung abfiltriert. Der Beakterienniederschlag wird in 20—30 ccm destillierten Wassers, dem eine entsprechende Menge Sodalösung zugesetzt ist, 2 Stunden geschüttelt, dann wird die Suspension mehrere Tage der Autolyse bei 37° überlassen.

Das von den letzten Bakterientrümmern abzentrifugierte und zur Konservierung vorsichtig mit Chloroformdämpfen behandelte Präparat lieferte bei der Injektion

an Kaninchen ein Serum, das reich an Agglutininen war, von dem aber 0,1 ccm dem Meerschweinchen keinen Schutz gegen die tödliche Dosis von Typhusbakterien verlieh.

Ein weiterer Beweis für die Verschiedenheit der agglutinogenen und lysinogenen Bakterienrezeptoren und damit der Agglutinine und Lysine ergiebt sich nach DEFALLE[461] aus der verschiedenen Widerstandsfähigkeit der beiden Rezeptorenarten gegenüber hohen Temperaturen.

DEFALLE fand, dass auf 115° im Autoklaven erhitzte Bakterien nur die Bildung von Aglutininen nicht von bakteriolytischen Ambozeptoren auslösen.

NEISSER & SHIGA[462] gelangten zu ähnlichen, wenn auch weniger ausgesprochenen Resultaten. Sie konnten bei intravenöser Injektion des keimfreien Filtrats von 1 Stunde auf 60° erhitzten und dann 2 Tage bei 37° digerierten Typhusbazillen (zufolge des Gehalts an »freien Rezeptoren«) beim Kaninchen hohe Agglutinationswerte und hohen bakteriolytischen Titers erzeugen. Bei höherer Extraktionstemperatur als 60° nahm die Zahl der bakteriolytischen Ambozeptoren bedeutend ab, die der Agglutinine blieb erhalten.

WASSERMANN[448] erbrachte den Beweis für die Verschiedenheit der beiden Körper auf eine sehr elegante Weise durch Entfernung der Agglutinogene. Er fällte aus Pyocyaneusfiltraten die agglutinable Substanz aus und erhielt so ein Produkt, das Tieren injiziert eine unvermindert starke Immunkörperbildung hervorrief, aber keine Agglutininbildung veranlasste im Vergleich zu Kontrollen (mit normalem Pyocyaneusfiltrat behandelt), bei denen beide Funktionen des Serums nachweisbar waren.

SACHS[463] bewies neuerdings gleichfalls durch Bindungsversuche die Verschiedenheit der (hämolytischen) Ambozeptoren von den Agglutininen. Es wurden Blutkörperchen mit Immunserum bei 60° digeriert; bei dieser Temperatur werden ausschließlich die Agglutinine gebunden; im Abguss sind sie nicht mehr nachweisbar, wohl aber noch quantitativ die Ambozeptoren.

Trotz dieser Menge von Thatsachen, die gegen eine Identität von Ambozeptor und Agglutinine vorgebracht sind, hält auch heute noch BAUMGARTEN[441a] an einer Identität der Agglutinine und Ambozeptor fest, geht sogar in der letzten Zeit noch weiter, indem er das Agglutinin mit dem komplexen Bakterio- (resp. Hämo-)lysin (i. e. Ambozeptor + Komplement) identifiziert. Die Agglutination durch das inaktivierte Serum d. h. durch das unvollständige Agglutinin = Ambozeptor ist nach BAUMGARTEN verschieden von der Zusammenballung, die durch den komplexen spezifischen Serumkörper hervorgerufen wird. Es handelt sich nach BAUMGARTEN im ersten Fall nur um eine Zusummenlagerung, »Agglomeration« der beeinflussten Elemente, nicht aber um das für die komplette Agglutination typische »Verkleben und Zusammensintern der in den Haufen liegenden Körperchen«.

Die Theorie Buchners.

Die weitgehende Spezifität, die sich in einem tierischen Organismus nicht nur durch Injektion der verschiedensten Bakterien, sondern auch durch Vorbehandlung mit allen möglichen Zellen beinahe jeder beliebigen Tierspecies erzielen lässt, glaubt BUCHNER nicht durch das Vorhandensein so vieler im Körper präexistierender Molekülgruppen mit spezifischer differenter Affinität für die verschiedenen injizierten Elemente erklären zu können.

Er nimmt vielmehr an, dass eigene spezifische Bestandteile der in den Körper eingeführten Zellen (Bakterien u. s. w.) im Organismus »in

eine entgiftete, dem Körper nicht mehr fremdartige Substanz übergeführt werden«.

Schon PFEIFFER hat in seiner Arbeit »Ein Grundgesetz der Immunität« darauf hingewiesen, dass das Eintreten der Bakterienauflösung im Reagenzglase im frischen Peritonealexsudat eines Cholerameerschweinchens oder auch in durch Normalserum aktiviertem Immunserum (BORDET) unmöglich mit der Anschauung BUCHNERS in Einklang zu bringen ist, der ja für die Wirkung des Immunserum nur die entgifteten und sonst wenig veränderten Bakterienstoffe verantwortlich macht.

Mit der BUCHNERschen Theorie lässt sich auch das Missverhältnis zwischen den hohen Titerwerten des Serums und den kleinen zu ihrer Erzeugung nötigen Bakterienmengen nicht erklären, worauf zuerst W. KOLLE bei seinen Immunisierungsversuchen am Menschen hingewiesen hat. Aus diesen Versuchen ging, wie KOLLE hervorhebt (Centralbl. f. Bakt., 1896), hervor, dass ein solches Missverhältnis zwischen Ursache uud Wirkung besteht, dass die Theorie hinfällig wird. Nach KOLLES Berechnung genügte die Einverleibung von 2 mg Cholerakultur beim Menschen, um die Produktion von so viel Bakteriolysinen im Blute des Menschen hervorzurufen, dass mehrere Millionen Oesen virulenter Choleravibrionen damit zur Auflösung gebracht werden können.

Zur Begründung führt neuerdings auch R. Pfeiffer folgende Berechnung an: »Beim Kaninchen kann man mit Leichtigkeit durch einmalige intravenöse Injektion von $^1/_{250}$ mg abgetöteter Cholerakultur einen Serumtiter von beispielsweise 1 mg erzeugen. Nehmen wir an, dass das Versuchstier etwa 60 g Serum zu liefern vermag, so sind darin 60000 I.-E. enthalten, welche 60000 $\times$ 2 mg d. h. 120 g virulenter Cholerasubstanz zur Auflösung bringen können. Ursache und Wirkung stehen demnach im Verhältnis von 1 : $^1/_{250}$. 120000 also wie 1 : 30 Millionen.«

Auch vermag die BUCHNERsche Theorie nicht befriedigend die von MERTENS gefundene Differenz der Antikörperproduktion bei subkutaner und intraperitonealer Injektion zu erklären.

Zu der Zeit endlich, wo bei den zu immunisierenden Tieren die Vergiftungserscheinungen schon vollständig zurückgegangen sind und nach BUCHNER die Antikörperbildung auf dem Höhepunkt stehen müsste, ist in der Regel von denselben noch nichts nachzuweisen; die Stoffe treten vielmehr erst geraume Zeit später auf.

Vor allem ist die Irrtümlichkeit der BUCHNERschen Auffassung durch neuere Untersuchungen von R. PFEIFFER & FRIEDBERGER, auf die an anderer Stelle bereits näher eingegangen ist, endgiltig dargethan. Diese Autoren konnten zeigen, dass auch im Normalserum Antistoffe enthalten sind, die mit denen des Immunserums vollkommen identisch sind, bei Tieren, bei denen eine natürliche Infektion mit dem betreffenden Erreger ohne weiteres auszuschließen ist. Es konnte nämlich durch die betreffenden Untersuchungen dargethan werden, dass die Antikörper des normalen Ziegenserums identisch sind mit denen der gegen Cholera immunisierten Ziegen.

Theorie, die Bakteriolyse auf Endofermente der Bakterien zurückzuführen.

EMMERICH & LÖW nehmen in Uebereinstimmung mit R. PFEIFFER an, dass die Wirkung der Antikörper eine enzymatische ist, jedoch sollen die betreffenden Enzyme nicht im Körper gebildet werden, sondern von den Bakterien selbst stammen.

Die Autoren gingen dabei von der Beobachtung aus, dass in alten Kulturen ähnliche Umwandlungen der Bakterien zustande kommen, wie sie im

Peritoneum immuner Meerschweinchen beobachtet werden, welcher Erscheinung in Flüssigkeitskulturen eine der Agglutination analoge Zusammenballung vorausgehen soll.

Diese Veränderungen, die seither als Folge von Nahrungsmangel gedeutet wurden, beruhen nach Emmerich & Löw[464, 465] auf der Ausscheidung von Enzymen durch die Bakterien selbst. Sie bezeichneten dieselben, da sie die Nukleoproteïde der Bakterien zur Auflösung bringen konnten, als »*Nukleasen*« und belegen die verschiedenen Nukleasen mit den Namen der betreffenden Bakterienart z. B. »Pyocyanase« von Pyocyaneusbacillus, »Diphtherase« von Diphtheriebacillus u. s. w. Die von ihnen aus alten Bouillonkulturen hergestellte*) wirksame Pyocyanase ist hitzebeständig und verträgt zweistündiges Verweilen in strömendem Dampf. Dadurch unterscheidet sie sich sicher von einem eventuellen Proteïnferment, das höchstens eine $^1/_2$stündige Erhitzung erträgt.

Ebenso sind diese Fermente nach Emmerich & Löw von den Conradischen bei der Autolyse freiwerdenden baktericiden Körpern verschieden, die, im Gegensatz zu ihren Nukleasen durch Alkohol fällbar und leicht dialysierbar, trypsinartige Fermente sind.

In vitro kann den Nukleasen eine starke baktericide Fähigkeit zukommen, besonders bei Sauerstoffabschluss (unter diesen Bedingungen sollen auch Cholera- und Typhusimmunserum nach Emmerich & Löw, Müller[468] sowie Walker[469] in vitro eine stärkere bakterienvernichtende Fähigkeit entfalten).

Je nachdem die Nuklease spezifisch auf die sie erzeugende Bakterienart wirkt, oder auch auf andere wie das die Pyocyanase thut, bezeichnen Emmerich & Löw sie als »*homöoforme-*« oder »*heteroforme Nukleasen*«. Die Pyocyanase soll speziell nicht nur gegen Pyocyaneus, sondern auch gegenüber Milzbrand, Typhus, Cholera, Diphtherie, ja selbst gegenüber Diphtherietoxin ihre Wirksamkeit entfalten.**)

Im Tierkörper verbindet sich die labile Pyocyanase mit Eiweiß zu einem hochwirksamen »*Pyocyaneus-Immunproteïdin*«.

Der Mangel einer Spezifität, der der Pyocyanase (wenn auch nach Emmerich & Löw im Gegensatz zu den meisten andern Nukleasen) zukommt, spricht gegen die Identität dieser Stoffe mit den spezifischen Antikörpern.

Die auffallenden Beobachtungen über die baktericide Wirkung der Nuklease in vitro wurden von Dietrich[470] und Klimoff[471] in wesentlichen Punkten nicht bestätigt.

Klimoff bestreitet die Fermentnatur der Nuklease wegen ihrer Hitzebeständigkeit und leugnet die Bakteriolyse und Agglutination durch diesen Körper. Ebenso bestreitet Dietrich den Fermentcharakter und führt die Abtötung der Bakterien auf osmotische Störungen zurück.

In einer Entgegnung auf diese Arbeiten halten Emmerich & Löw und Korschun[472] an ihrer ursprünglichen Auffassung fest und bringen neue Thatsachen, die dafür sprechen sollen, dass die Cyanasen echte Fermente sind.

Dietrich[473] erkennt in einer Entgegnung die Beweise der vorerwähnten Autoren bezüglich des Fermentcharakters der Cyanasen nicht an, was Emmerich[474] zu einer erneuten Erwiderung veranlasst.

Vaerst[475] bestätigte die Angabe von Emmerich & Löw, dass die Pyocyanase imstande ist, Milzbrandbazillen aufzulösen. In Tierversuchen über den Einfluss der Pyocyanase auf die Milzbrandinfektion gelang es ihm mit wässriger Pyocyanaselösung oder mit Pyocyanase-Milzextrakt nicht, Kaninchen gegen Anthrax zu immunisieren, wohl aber mit Pyocyanaseserum. Bei gleichzeitiger Injektion von Pyocyanase und Milzbrand gelang es, die Entwickelung der Bakterien im Tierkörper zu hemmen.

---

*) Zur Gewinnung der Pyocyanase werden die längere Zeit in der Nährflüssigkeit (Pepton 5,0, Asparagin 2,0, Dikaliumphosphat 2,0, Natriumacetat 5,0, Chlornatrium 2,0, Magnesiumsulfat 0,1 ad 1000) gezüchteten Pyocyaneuskulturen neutralisiert und durch Berkefeldfilter filtriert; das Filtrat wird im Vacuum bei 25 bis 30° auf $^1/_{10}$ Vol. eingedampft und dann der Dialyse unterworfen.

**) Woodhead & Wood[466] haben bereits gezeigt, das abgetötete Pyocyaneuskulturen Kaninchen Schutz gegenüber Milzbrandinfektion verleihen. Charrin & Guignard[467] erzielten den gleichen Effekt mit Filtraten von Pyocyaneuskulturen.

Tavernari[476] sah eine deutliche günstige Beeinflussung der Milzbrandinfektion des Kaninchens durch Pyocyanase; das gleiche Resultat erhielten Thönessen[477] bei Kaninchen und Schafen.

Greither[478] gelang in einer Versuchsreihe die Immunisierung von 3 Schweinen gegen Swineplague, nicht aber gegen Hogcholera mit Immunproteïdin.

Emmerich & Tromsdorff[464] vermochten durch Pyocyanaseimmunproteïdin in 31% Kaninchen von einer Streptokokkeninfektion zu heilen; in 46% den Infektionsverlauf durch die Behandlung in die Länge zu ziehen.

Denen Emmerich & Löws verwandte Anschauungen über die Bakteriolyse vertritt Danysz[474] auf Grund seiner Untersuchungen über die Milzbrandauflösung im Rattenserum. Er beobachtete, dass man — analog, wie es bereits vorher Sawtschenko ausgeführt hatte — den Milzbrandbacillus und selbst das sehr empfindliche Vaccin I an Rattenserum allmählich gewöhnen könne. Derartige Bazillen zeigen im Gegensatz zu frischen eine Schleimhülle, die befähigt sein soll, die feindlichen Substanzen des Serums zu neutralisieren. Diese letzteren sind keine bakteriolytischen Fermente, sondern eine den Antisepticis analoge Substanz, die nur die Assimilation und das Wachstum der Milzbrandbazillen aufhebt. Damit aber wird die Bildung und auflösende Wirksamkeit eines bakteriolytischen Fermentes in den Bazillen selbst begünstigt.

Die gleichen reaktiven Veränderungen wie unter dem Einfluss eines schädigenden Serums (Hüllenbildung) zeigen die Milzbrandbazillen nach Danyscz auch, wenn sie der Einwirkung von Arsenlösungen von gewisser Konzentration ausgesetzt werden.

Theorie, die baktericide Wirkung des Blutserums auf Erhöhung der Alkalescenz zurückzuführen.

In den frühesten Stadien der Immunitätsforschung glaubte man die bakterienvernichtenden Fähigkeiten auf gewisse chemische Eigenschaften zurückführen zu können.

Die ersten hierher gehörenden Beobachtungen rühren von Behring[480] her, der die Unempfänglichkeit weißer Ratten für Milzbrand aus der hohen Alkaleszenz ihres Blutes herleitete und durch entsprechende Aenderung der Reaktion die Tiere empfänglich zu machen vermochte.

Weitere Untersuchungen von Pane[481] sowie von Zagari & Innocente[482] bestätigten einen gewissen Zusammenhang der Alkalität des Blutes mit der natürlichen Resistenz der Tiere.

Versuche über den Zusammenhang zwischen Immunität und Alkaleszenz des Blutes wurden sodann in größerem Maßstabe von v. Fodor[483—485] angestellt. Er zeigte, dass bei der künstlichen Infektion des Kaninchens gegen Milzbrand zunächst der Alkaligehalt des Blutes steigt, aber im weiteren Verlaufe bei letal endigender Infektion stark abnimmt. Bei immunisierten Tieren fand er den Alkaligehalt des Blutes vermehrt, ebenso war er sehr hoch bei resistenten Tieren.

Künstliche Steigerung der Alkaleszenz erhöht nach v. Fodor die Resistenz des Organismus.

Zu gleichen Resultaten, wie v. Fodor, kamen Calabrese[486, 487] sowie Pöhl[488], Löwit[489], während Chor[490] sowie Behring[491] die Richtigkeit von v. Fodors Resultaten bestritten.

v. Fodor hat dann in Gemeinschaft mit Riegler[492] die Untersuchungen weiter fortgesetzt und fand, dass längeres Stehen sowie Erwärmen des Serums die Alkalität vermindern. Die durch Immunisierung mit Anthraxvaccin erhöhte Alkalität sinkt nach v. Fodor bei der nachherigen Impfung derartiger Tiere nur minimal. Injektion von Diphtherietoxin hat eine Abnahme der Alkalität zur Folge. Die Injektion von Diphtherieantitoxin erhöht sie.

Gamaleïa[493] und gleichfalls Behring[494] machten auch den Gehalt des Blutserums an Kohlensäure verantwortlich für seine bakterienvernichtende Fähigkeit.

Desgleichen hat Christmas[495] angenommen, dass die Inaktivierung des Serums durch Vertreiben der an und für sich baktericid wirkenden Kohlensäure des Blutes zustande komme.

Emmerich, Tsuboi, Steinmetz & Löw[496] zeigten, dass inaktives Hundeserum durch Zusatz von Natronlauge wieder aktiviert wird und nachher bei erneuter Erwärmung aktiv bleibt. Auch sie führen die Inaktivierung des Serums nicht auf die Temperaturerhöhung zurück, sondern auf die aus den Bikarbonaten beim Erhitzen freiwerdende Säure (Kohlensäure), die das Alkali vom Eiweiß abspaltet und letzteres dadurch inaktiviert.

In dem erhitzten, mit Alkali behandeltem und regeneriertem Serum sollen aber die Bikarbinate in Monokarbonate umgewandelt sein; es kann also keine Kohlensäure freiwerden, um die Alkalialbuminate zu zerlegen.

Buchner[467] führte die Verminderung der Keime im inaktiven Serum nach Alkalisierung in den Versuchen von Emmerich, Tsuboi, Steinmetz & Löw auf die bei ihren Versuchen angewandte lang dauernde Dialysierung des Serums zurück, die eine Verminderung der Nährstoffe des Serums für Mikroorganismen bedingt.

In einer zweiten Arbeit suchten Emmerich & Tsuboi[498] diese Einwände Buchners zu widerlegen.

Die Thatsache, dass durch Durchleitung von CO_2 durch das Blut das Serum an Alkali reicher wird, veranlasste Hamburger[499, 500], die Unterschiede in der baktericiden Wirkung zwischen gewöhnlichem Blut und mit CO_2 behandeltem sowie zwischen Venen- und Arterienblut, zu untersuchen. Er fand in der That eine erhöhte baktericide Wirkung des mit Kohlensäure behandelten und des Venenblutes. Die Wirkung des an CO_2 reicheren Stauungsblutes war noch gegenüber der des venösen erhöht. Ebenso war in der Stauungslymphe die bakterienvernichtende Eigenschaft vermehrt. Hamburger führt diese Thatsachen auf die Eigenschaft der CO_2 zurück, aus dem Albuminaten diffundibles Alkali frei zu machen. Spronck[501] bestreitet die Richtigkeit der Hamburgerschen Versuche.

Wenn nach den Untersuchungen der genannten Autoren der Alkaligehalt des Blutes eine gewisse Beziehung zur bakterienvernichtenden Fähigkeit besitzt, so kann der Einfluss der Reaktion doch nur ein ganz sekundärer sein und vor allem bei der künstlichen oder erworbenen spezifischen Immunität gegenüber Bakterien nur eine untergeordnete Rolle spielen.

So ist denn diese Theorie, einfache chemische Zustände der Körperflüssigkeiten für die Keimvernichtung verantwortlich zu machen, längst gänzlich aufgegeben. Anders verhält es sich mit einer Theorie, die die Keimvernichtung auf gewisse physikalische Verhältnisse zurückführt.

Theorie, nach der die Wirkung des Blutserums auf osmotische Schwankungen und Ernährungsstörungen der Bakterien zurückzuführen ist (Assimilationstheorie Baumgartens).

Baumgartfn[502-506] und seine Schüler Jetter[507, 508], Walz[509], Dietrich[470], Finkh[510, 511], ferner Fischer[512] und Focker[513], ursprünglich auch Metschnikoff[514], Christmas[515], Székely[516], nehmen an, dass die Keimverminderung im normalen wie im Immunserum beim Reagenzglasversuche durch eine kombinierte schädigende Wirkung von osmotischen Schwankungen und »Assimilationsstörungen« zustande kommt, welchen letzteren Baumgarten früher namentlich zufolge seiner ersten Arbeiten und deren von Petruschky[517, 518], Fahrenholz[519], Czaplewski[520, 521] die wesentlichste Rolle dabei zuerteilte.

Die Bakterienvernichtung im Organismus eines Immuntieres erklärt Baumgarten dadurch, dass hier die betreffenden Bakterienspecies keine günstigen Ernährungsbedingungen findet.

Zusatz von Nährstoffen zum Serum hebt nach Baumgarten, Walz, Finkh u. a. die Baktericidie in vitro auf.

Alsdann hat man in erster Linie die durch übliche Versuchsanordnung bedingte Uebertragung vom Nährmedium auf das »baktericid« wirkende Serum und umgekehrt für die Keimvernichtung verantwortlich gemacht. Diese soll wegen der Differenz in dem Salzgehalt der verschiedenen Substrate plasmolytische Störungen hervorrufen und die so geschädigten Bakterien sollen leichter ungünstigen Ernährungsbedingungen erliegen.

Schon im Jahre 1881 hat übrigens Roser[522] die Bedeutung des Salzgehaltes des Blutes für die Immunität betont.

Klimoff kommt jedoch bezüglich der vermeintlichen Assimilationsstörungen in seinen Versuchen zu ganz anderm Resultat. Zusatz von Pepton zum nicht erhitztem Serum begünstigt zwar die Bakterienentwickelung, vermag aber die Baktericidie keineswegs völlig aufzuheben und die begünstigende Wirkung des Peptons macht sich in gleicher Weise gegenüber erhitztem wie frischem Serum geltend.

Was dann die osmotischen Schädigungen anlangt, so sind diese in jüngster Zeit besonders eingehend von Fischer, namentlich am Typhusbacillus, der für derartige Versuche ein ausgezeichnetes Objekt darstellt, untersucht worden.

Fischer unterscheidet unter den Bakterien, die wie alle Pflanzenzellen ein osmotisches System darstellen, zwei Gruppen bezüglich der Permeabilität für Kochsalz. Die für die 1—2proz. Kochsalzlösung wenig permeablen Bakterien zeigen in anisotonischer Lösung das Bild der Plasmolyse (Cholera und Typhus), d. h. eine Abtrennung des Protoplasmas von der Zellmembran. Bei den nicht plasmolysierbaren für Kochsalz permeablen Arten (z. B. Milzbrand) kommt es zur Plasmoptyse, d. h. zum Austritt des Protoplasmas nach Platzen der Zellmembran und damit zum Zellentod.

Die Plasmolyse kann beim Steigen des Innendruckes zurückgehen, führt aber gewöhnlich gleichfalls im späteren Stadium zu einer Erhöhung des Innendruckes und zur Plasmoptyse.

Auch nach Fischer befördern ungünstige Ernährungsbedingungen den Eintritt der eben geschilderten Erscheinungen.

Schon Denys & Kaisin[523] konnten die Bedenken, die bei Baumgarten & Fischer der Wechsel des Nährbodens gegen die Alexintheorie hervorrief, dadurch beseitigen, dass sie als Nährboden zur Vorzüchtung Blut benutzten und bei den baktericiden Versuchen in Blut der gleichen Tierart (Hund) übertrugen. Die auf die anfängliche Baktericidie in vitro folgende Vermehrung der Keime erklären sie nicht wie die Anhänger der Assimilationstheorie als durch Gewöhnung der Bakterien an das Serum bedingt, sondern als Folge des allmählichen Aufbrauchs der Alexine; Zusatz frischen Serums veranlasst erneute Bakterienvernichtung. — In noch einwandfreierer Weise sind Versuche, in denen die vermeintlichen schädigenden Einflüsse der osmotischen Schwankungen u. s. w. vermieden wurden, im Buchnerschen Institut von Tromsdorff[524a] sowie Hegeler[524] angestellt worden. Tromsdorff hatte Choleravibrionen und Typhusbakterien, ehe er sie der baktericiden Wirkung eines wirksamen Kaninchenserums aussetzte, teils in inaktiviertem Serum, teils auf gewöhnlichen Nährböden vorgezüchtet. Die baktericide Kraft des Serums war beiden Rassen von Bakterien gegenüber die gleiche. Hegeler hat, um jede plasmolytische Wirkung und den Nahrungsmangel zu vermeiden, umgekehrt aktives Serum zu den in inaktivem gezüchteten Bakterienkulturen zugesetzt und auch hier Bakteriolyse beobachtet. Petterson[525] gestaltete die Versuchsanordnung noch subtiler, indem er die Gelatinekulturen der betreffenden Bakterien mit dem auf seine baktericide Fähigkeit zu prüfenden Immunserum im Reagenzglas überschichtete und in Kontrollversuchen statt des Serums Kochsalzlösung oder inaktiviertes Serum benutzte. Nur in den mit Serum beschickten Röhrchen treten entsprechend der Wirksamkeit des Serums tiefreichende Entwicklungshemmungen der Bakterien ein, die bei den Kontrollröhrchen mit Kochsalz fehlten. Agar lässt die baktericiden Stoffe nicht durchdringen. In diesen Versuchsanordnungen war sowohl eine osmotische Druckschwankung wie ein Nahrungsmangel genügend ausgeschlossen.

Die Untersuchungen von Fischer wurden dann noch eingehend widerlegt durch von Lingelsheim[526]. In zahlreichen Untersuchungen mit Milzbrand und Typhusbazillen zeigte er, dass die baktericide Wirkung des Serums sich durch osmotische Druckschwankungen nicht erklären lasse, da die Differenz im osmotischen Druck, wie sie bei der Uebertragung von Agar zu Serum und

vom Serum zurück zum Agar vorhanden ist, viel zu gering ist, als dass auch bei schwierigen Assimilationsverhältnissen eine erhebliche Keimabnahme stattfinden kann. Es ergab sich vielmehr, dass auch ein viel höherer osmotischer Druck noch ohne Einfluss war.

Auch BUCHNER konnte schon zeigen, dass Bakterien bei sonst günstigem Nährstoffgehalt der Lösung selbst in 40proz. Rohrzuckerlösung gut gedeihen. BUCHNER hat ferner darauf hingewiesen, dass die Inaktivierung des Serums durch kurz dauernde Erwärmung auf 55° sich nur schwer mit den BAUMGARTENschen Theorieen vereinigen lässt. Zur Erklärung muss BAUMGARTEN die sehr gezwungene Annahme machen, dass durch die Inaktivierung die Eiweißkörper des Serums verändert und für die Bakterien besser verdaulich gemacht würden, wodurch die Schädigung infolge der Plasmolyse ausbleiben soll. Diese Annahme erklärt aber nicht, wie BUCHNER mit Recht hervorhebt, die Abnahme der Baktericidie bei längerer Aufbewahrung im Eisschrank oder unter Einwirkung des Sonnenlichtes u. s. w.

Die BAUMGARTENsche Theorie lässt bei einer großen Anzahl von Thatsachen auf dem Gebiet der Immunität gänzlich im Stich. Ist sie schon keineswegs imstande, die Wirkung der normalen baktericiden Wirkung zu erklären, so versagt sie noch mehr bei allen den Thatsachen, die das Studium der spezifischen Immunität zu Tage gefördert hat. Sie erklärt weder die Wirkung der Immunsera nach der Seite der Spezifität noch nach der Intensität der Wirkung. Sie giebt keine befriedigende Aufklärung über die Thatsache der Inaktivierung und über die Wirkung der Antikomplemente und Antiambozeptoren, die Komplementablenkung u. s. w.

Vor allem aber vermag die BAUMGARTENsche Assimilationstheorie nicht die Vorgänge bei der Hämolyse zu erklären.

Wegen der rein äußerlichen Uebereinstimmung der Erythrocytenauflösung im heterologen Serum mit den Veränderungen, die Blutkörperchen in anisotonischen Kochsalzlösungen erfahren, hielt BAUMGARTEN ursprünglich die Hämolyse im Immunserum für eine Folge der Anisotonie dieser Flüssigkeit gegenüber den suspendierten Elementen. Die Inaktivierung des Serums durch Erwärmen auf 55° führte er auf eine Aufhebung der Anisotonie zurück. Da sich jedoch physikalisch nach BAUMGARTENS und seiner Schüler eigenen Untersuchungen kein Unterschied im Verhalten aktiven und inaktivierten Serums nachweisen lässt, so hat BAUMGARTEN seine ursprüngliche Auffassung modifiziert; er erkennt die Existenz spezifischer Ambozeptoren im Sinne EHRLICHS nunmehr an, hält sie aber nicht für einen fermentartigen Stoff, sondern schreibt ihnen nur die Funktion zu, die Resistenz des Blutkörperchenstromas herabzusetzen und dessen Permeabilität zu ändern.

Litteratur.

Zusammenfassende Darstellungen über die baktericiden Sera und verwandte Materien finden sich bei:

METSCHNIKOFF, »Immunität«, Handbuch der Hygiene, herausg. von Weyl, 1897, Bd. 9, Jena, Fischer.

METSCHNIKOFF, »L'immunité dans les maladies infectieuses«, Masson, Paris 1901. Deutsche Ausgabe: »Immunität bei Infektionskrankheiten«, übers. v. Jul. Meyer, Jena 1902, Fischer.

DIEUDONNÉ, Schutzimpfung und Serumtherapie, III. Aufl., Leipzig 1903, Barth.

DEUTSCH & FEISTMANTEL, »Die Impfstoffe und Sera«, Leipzig 1903, Thieme.

Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Ztschr. f. allgem. Physiologie, herausg. von Verworn, 1901, Bd. 1. Zugleich als Sonderausgabe bei Fischer, Jena.
Sachs, »Die Hämolysine«. Ergebnisse v. Lubarsch-Ostertag, 1902, Bd. 7. Zugleich als Sonderausgabe bei Bergmann, Wiesbaden.
v. Dungern, Die Antikörper, 1903, Jena, Fischer.

[1] Metschnikoff, »L'immunité dans les maladies infectieuses«. Paris, Masson 1901. Deutsche Ausgabe: »Immunität bei Infektionskrankheiten«, übers. v. Jul Meyer, Jena 1902, Fischer. — [2] Traube & Gescheidel, Jahresber. der Schles. Ges. f. vaterl. Kultur, 1874. — [3] Grohmann, In.-Diss. Dorpat 1884. — [4] v. Fodor, Deutsche med. Woch., 1886, S. 617; ebd., 1887, S. 745; Arch. f. Hyg., 1886, Bd. 4, S. 129. — [5] Wyssokowitsch, Ztschr. f. Hyg., 1886, Bd. 1, S. 3. — [6] Flügge, ebd., Bd. 4, S. 208. — [7] Nuttall, ebd., S. 353. — [8] Olga Metschnikoff, cit. n. Metschnikoff, Immunität, Jena 1902, S. 155, Anmerk. — [9] H. Buchner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1889, Bd. 5, S. 817; Bd. 6, S. 1. — [10] Ders., Arch. f. Hyg., 1891, Bd. 10, S. 727. — [11] Ders., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1890, Bd. 7, S. 65. — [12] Ders., ebd., 1891, Bd. 10, S. 727. — [13] Ders., Arch. f. Hyg., Bd. 17, S. 112. — [14] Bail, Arch. f. Hyg., 1899, Bd. 35, S. 284. — [14a] Ders., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1900, Bd. 27, S. 10. — [15] Hegeler, Arch. f. Hyg., 1901, Bd. 40, S. 375. — [16] Kraus & Clairmont, Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 34, S. 1. — [17] Moro, Jahrb. f. Kinderheilk., 3. Folge, Bd. 5, S. 396. — [18] Ehrlich & Brieger, Deutsche med. Woch., 1892, S. 393. — [19] Dies., Ztschr. f. Hyg., 1893, Bd. 13, S. 336. — [20] Halban & Landsteiner, Münch. med. Woch., 1902, S. 473. — [21] Tromsdorff, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 32, S. 439. — [22] Petterson, ebd., 1903, Bd. 33, S. 613. — [22a] Buchner, Münch. med. Woch., 1899, Nr. 39/40. — [23] Hahn & Geret, Ztschr. f. Biol., 1900, Bd. 40, S. 117. — [24] Daremberg, Arch. de méd. expér., 1891, t. 3, p. 720. — [25] Behring, Centralbl. f. klin. Med., 1888. — [26] Ders., Ztschr. f. Hyg., 1889, Bd. 6, S. 117, 467. — [27] Nissen, ebd., S. 487. — [28] Behring & Nissen, ebd., 1890, Bd. 8, S. 412. — [29] Metschnikoff, Ann. Pasteur, 1889, t. 3, p. 298. — [30] Lubarsch, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1889, Bd. 6, S. 481, 529. — [31] Ders., Untersuchungen über die Ursache der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin 1891 (Hirschwald). — [32] Bail & Petterson, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 44, S. 540. — [33] Székely & Szanna, ebd., 1892, Bd. 12, S. 139. — [34] Gatti, Rif. med., 1893. — [35] Lubarsch, »Zur Lehre v. d. Geschwülsten u. Infektionskr.«, Wiesbaden 1899 (Bergmann), S. 218. — [36] Bastin, La Cellule, 1892, t. 8, p. 383. — [37] Denys & Kaisin, ibid., 1893, t. 9. — [37a] Denys & Havet, ibid., 1894, t. 10, p. 7. — [38] Bail, Arch. f. Hyg., 1899, Bd. 35, S. 284. — [39] Conradi, Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 34, S. 185. — [40] Székely, cit. n. Baumg. Jahresber., 1896, Bd. 12, S. 742. — [41] Bonaduce, Ziegl. Beitr., 1893, Bd. 12, S. 353. — [42] Kruse, ebd., S. 333. — [43] Schneider, Arch. f. Hyg., 1897, Bd. 28, S. 93. — [44] Baumgarten, Jahresber., 1899, Bd. 14, S. 781, Anm. — [45] Wilde, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 476. — [46] Ders., »Ueber die Beeinflussung der Alexinwirkung durch Absorption.« Habilitationsschrift München. — [47] v. Dungern, Münch. med. Woch., 1900, S. 677. — [48] Hoke, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 34. — [49] Ehrlich & Sachs, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 14/15. — [50] Conradi, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 38, S. 41. — [51] Hahn, Berl. klin. Woch., 1901. — [52] Tromsdorff, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 32, S. 439. — [53] Löwenstein, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1903, Bd. 76, p. 93. — [54] Stern, Zeitschr. f. klin. Med., 1891. — [55] Mitchel Prudden, Med. record, 1890. — [56] Rovighi, Rif. med., 1890. — [57] Pansini, Zieglers Beiträge, 1894. — [58] Silvestrini, cit. Baumg. Jahresber., 1896, p. 742. — [59] Buchner, Münch. med. Woch., 1894, S. 469 u. Verhandl. d. VIII. internat. Hygienekongresses in Budapest, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1894, Bd. 16, S. 737. — [60] Hankin, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1892, Bd. 12, S. 777 u. 809. — [61] Ders., ebd., 1893, Bd. 14, S. 852. — [62] Kanthak & Harty, Proc. of the Royal Soc., London 1892, vol. 52, p. 267. — [63] Dies., Philos. Transact., 1894, vol. 158, p. 279. — [64] Vaughan & Mc. Clintock, Med. News, 1893, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1894, Bd. 15, S. 520. — [65] A. Kossel, Arch. f. Physiol., 1893, S. 164. — [66] van de Velde, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, S. 692. — [67] Bail, Arch. f. Hyg., 1894, Bd. 30, S. 348. — [68] Jakob, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 30, H. 5, 6. — [69] Schattenfroh, Arch. f. Hyg., 1897, Bd. 31, S. 1. — [70] Ders., ebd., 1899, Bd. 35, S. 135. — [71] Ders., Münch. med. Woch., 1898, Nr. 12, 30. — [72] Löwit, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1898, Bd. 23, S. 1025. — [73] Bordet, Ann. Pasteur, 1895, t. 9, p. 462. — [74] Everart, Demors, Massard, Ann. Pasteur, 1893, p. 165. — [75] Werigo, ibid., 1894, t. 8, p. 1. — [76] Buchner, Münch. med. Woch., 1894, S. 469. — [77] Ders., ebd., S. 718. — [78] Hahn, Arch. f. Hyg., 1895, Bd. 25, S. 105. — [79] Ders.,

ebd., 1896, Bd. 28, S. 312 u. Berl. klin. Woch., 1896, S. 864. — [80] LASCHTSCHENKO, Arch. f. Hyg., 1900, Bd. 37, S. 296. — [81] TROMSDORFF, ebd., S. 296. — [82] Ders., ebd., 1901, Bd. 40, S. 382. — [83] SCHUSTER, In.-Diss. München 1894. — [84] NAKANISHI, Münch. med. Wochenschr., 1900, S. 187. — [85] METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1893, t. 7, p. 403, 562. — [86] Ders., ibid., 1894, t. 8, p. 257. — [87] Ders., ibid., p. 529. — [88] Ders., ibid., p. 706. — [89] Ders., ibid., 1895, t. 7, p. 433. Ferner finden sich zusammenfassende Darstellungen seiner Lehre in LUBARSCH-OSTERTAG, Ergebnisse, 1894, Bd. 1; WEYLS Handbuch der Hygiene, 1897, Bd. 9; L'Immunité dans les maladies infectieuses, Paris 1901. — [90] GENGOU, Ann. Pasteur, 1901, t. 15, p. 68. — [91] LILIENFELD, Ztschr. f. physiol. Chem., Bd. 20. — [92] SAWTSCHENKO, Ann. Pasteur, 1897, t. 11, p. 865. — [93] GENGOU, ibid., 1901, t. 15, p. 232. — [94] BORDET & GENGOU, ibid., p. 129. — [95] PETTERSON, Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 43, S. 49. — [96] v. DUNGERN, »Die Antikörper«, Jena 1902 (Fischer), S. 46. — [97] HEWLETT, Arch. f. exper. Pathol., 1903, Bd. 49, S. 307. — [98] LAMBOTTE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 34, S. 453. — [99] R. PFEIFFER, Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 7. — [100] ISAEFF, Ztschr. f. Hyg., 1894, Bd. 16, S. 287. — [101] PIERALLINI, Ann. Pasteur, 1897, t. 11, p. 308. — [102] GRUBER & DURHAM, Münch. med. Woch., 1896, S. 285. — [103] WOLFF, Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 17—20. — [104] CANTACUZÈNE, Ann. Pasteur, 1898, t. 12, p. 288. — [105] PFEIFFER, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1894, Bd. 18, S. 1. — [106] Ders., Deutsche med. Woch., 1896, S. 121. — [107] ASCHER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 32, S. 449. — [108] MOXTER, Deutsche med. Woch., 1899, S. 687. — [109] Ders., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1899, Bd. 26, S. 344. — [110] SHIBAYAMA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 30, Nr. 21. — [111] KLEIN, Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 52. — [112] TARASSÉWITSCH, Ann. Past., 1902, p. 127. — [113] LANDSTEINER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1899, Bd. 25, S. 546. — [114] GRUBER, Münch. med. Woch., 1901, S. 1967. — [115] KORSCHUN & MORGENROTH, Berl. klin. Woch., 1902, S. 870. — [116] DONATH & LANDSTEINER, Wiener klin. Rundschau, 1902, S. 773. — [117] Dies., Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 43, S. 552. — [118] DÖMÉNY, Wiener klin. Woch., 1902. — [119] CONRADI, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol., 1901, Bd. 1. — [120] LEVADITI, Ann. Pasteur, 1902, t. 16, p. 233. — [121] HEIM, Münch. med. Woch., 1901, S. 700. — [122] EHRLICH, Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 12. — [123] Ders., ebd., Nr. 14. — [124] BEHRING, Deutsche med. Woch., 1890; Ztschr. f. Hyg., 1892, Bd. 12, S. 45. — [125] BEHRING & KITASATO, Deutsche med. Woch., 1890. — [126] R. KOCH, ebd., 1885. — [127] CANTANI, ebd., 1886, p. 789. — [128] R. PFEIFFER, Ztschr. f. Hyg., 1892, Bd. 11, S. 393. — [129] GAMALEÏA, Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol., 1892, t. 4, p. 173. — [130] GRUBER & WIENER, Arch. f. Hyg., Bd. 15, S. 241. — [131] SCHOLL, Prager med. Woch., 1890, Nr. 44. — [132] HUEPPE, Deutsche med. Woch., 1891, S. 1417. — [133] Ders., Berliner klin. Woch., 1892, p. 409. — [134] KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1893, Bd. 13, S. 426. — [135] SOBERNHEIM, Ztschr. f. Hyg., 1893, Bd. 14, S. 485. — [136] ZENTHÖFFER, ebd., 1894, Bd. 16, S. 362. — [137] HAMMERL, Hyg. Rundschau, 1893, Nr. 13. — [138] METSCHNIKOFF, ROUX-TAURELLI, SALIMBENI, Ann. Past., 1896, p. 257. — [139] BEHRING & RANSOM, Deutsche med. Woch., 1895, S. 457. — [140] EMMERICH & TSUBOI, Münch. med. Woch., 1893, S. 473, 497. — [141] KLEMPERER, »Untersuchungen über Infektion und Immunität bei der asiatischen Cholera«, Berlin 1894 (Hirschwald). — [142] RICHET & HÉRICOURT, Compt. rend. de la soc. des sciences, 1888, t. 107, p. 750. — [143] CHARRIN & GAMALEÏA, Compt. rend. soc. biol., 1890, p. 294. — [144] EMMERICH & MASTBAUM, Arch. f. Hyg., 1891, S. 275. — [145] METSCHNIKOFF, Ann. Past., 1892, t. 6, p. 294. — [146] WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg., 1893, Bd. 4, S. 35. — [147] PFEIFFER & WASSERMANN, ebd., Bd. 14, S. 46. — [148] PFEIFFER, ebd., 1894, Bd. 16, S. 268. — [149] BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN, ebd., 1892, Bd. 12, S. 137. — [150] LAZARUS, Berl. klin. Woch., 1892, Nr. 43. — [151] Ders., ebd., 1893, Nr. 51. — [152] WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg., 1896, Bd. 22, S. 263. — [153] KLEIN, Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20, S. 417. — [154] VAN DER VELDE, ebd., 1897, Bd. 22, S. 527. — [155] LAMBOTTE, ebd., 1901, Bd. 30, S. 817. — [156] BANDI, ebd., 1902, Bd. 32. — [157] WASSERMANN, Deutsche med. Woch., 1902, S. 785. — [158] SCHWONER, Wiener klin. Woch., 1902. — [159] LIPSTEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 34, S. 421. — [160] WASSERMANN, Rapp. XIII. intern. Hyg.-Kongr., Brüssel 1903, I. Sekt. — [161] NEISSER & SHIGA, Deutsche med. Woch., 1903, S. 61. — [162] v. DUNGERN, Münch. med. Woch., 1899. — [163] TCHISTOVITSCH, Ann. Past., 1899, t. 13, p. 406. — [164] MORGENROTH, Münch. med. Woch., 1902, S. 1033. — [165] SCHATTENFROH, ebd., 1901, S. 1239. — [166] R. PFEIFFER, Ztschr. f. Hyg., 1894, Bd. 18, S. 1. — [167] Ders., D. med. Woch., 1894, S. 898. — [168] PFEIFFER & ISAEFF, ebd., Nr. 13, S. 305. — [169] Dies., Z. f. Hyg., 1894, Bd. 17, S. 355. — [170] PFEIFFER, ebd., Bd. 19, S. 1. — [171] Ders., ebd., S. 75. — [172] Ders., ebd., 1895, Bd. 20, S. 198. — [173] Ders., Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 7/8. — [174] PFEIFFER & KOLLE,

Ztschr. f. Hyg., 1896, Bd. 21, S. 203. — [175] PFEIFFER & VAGEDES, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1896, Bd. 19, S. 385. — [176] Dies., ebd., Bd. 20, S. 129. — [177] PFEIFFER, Deutsche med. Woch., 1896, S. 232. — [178] RADZIEWSKI, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 1. — [179] ARONSON, Berl. klin. Woch., 1902, S. 974. — [180] MARX, Deutsche tierärztl. Woch., 1901, Nr. 6. — [181] NEISSER & WECHSBERG, Münchner med. Woch., 1901, S. 697. — [182] WALKER, Journ. of Hyg., vol. 2, p. 85. — [183] LÖFFLER & ABEL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1896, Bd. 14. — [184] DUNBAR, Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 9. — [185] GEORGHIEWSKI, Ann. Past., 1899, t. 13, p. 308. — [186a] SAWTSCHENKO, Arch. russ. de Pathol., 1900, t. 9, p. 578. — [186] SAWTSCHENKO & MELKICH, Ann. Past., 1901, t. 15, p. 502. — [187] Dies., ibid., 1902, t. 16, p. 756. — [188] DEFALLE, ibid. — [189] KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1893, Bd. 13, S. 426. — [190] SOBERNHEIM, Hyg. Rundschau, 1893, S. 997. — [191] C. FRÄNKEL & SOBERNHEIM, ebd., 1894, S. 97, 145. — [192] C. FRÄNKEL, ebd., S. 577. — [193] SANARELLI, Ann. Past., 1893, t. 7, p. 255. — [194] ISSAEFF, Ztschr. f. Hyg., 1894, Bd. 16, S. 287. — [195] DUNBAR, Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 9. — [196] FUNK, La Serothérapie de la fièvre typhoide, Bruxelles 1896. — [197] METSCHNIKOFF, Ann. Past., 1895, t. 9, p. 433. — [198] BORDET, Annal. de la soc. de sc. méd. et nat. de Bruxelles, 1894, t. 4, p. 455. — [199] LÖFFLER & ABEL, Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 19, S. 51. — [200] DÜNSCHMANN, Ann. Pasteur, 1894, p. 403. — [201] ASCHER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 31, S. 125. — [202] MERTENS, Deutsche med. Woch., 1901, S. 381. — [203] FRIEDBERGER, Festschrift zum 70. Geburtstag E. v. Leydens, Bd. 2, 1902. — [204] Ders., Berl. klin. Woch., 1904. — [205] KOLLE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1896, Bd. 19, S. 97. — [206] Ders., Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 1. — [207] PFEIFFER & MARX, Deutsche med. Woch., 1898, S. 471. — [208] Dies., Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27, S. 272. — [209] CALMETTE & BRETON, Compt. rend. de la soc. de biol., 1902, p. 1013. — [210] LÖFFLER & ABEL, Festschrift zum 100jährigen Bestehen des med. chir. Friedrich-Wilhelminstituts. — [211] KOLLMANN, Hyg. Rundschau, 1897, Bd. 7, S. 585. — [212] EMMERICH & TSUBOI, Verhandl. des XI. Kongr. f. innere Med., Leipzig 1892. — [212a] EMMERICH, TSUBOI, STEINMETZ & LÖW, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1892, Bd. 12, Nr. 11/12. — [213] PFEIFFER & PROSKAUER, ebd., 1896, Bd. 19, S. 161. — [214] E. P. PICK, Beitr. z. chem. u. phys. Pathol. von Hofmeister, 1902, Bd. 1, Heft 7—12. — [215] RODHAIN, ebd., 1903, Bd. 3, S. 451. — [215a] FUHRMANN, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol., 1903, Bd. 3, Nr. 417. — [216] WOLFF, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 33, Nr. 9. — [217] E. P. PICK, ebd., 1903, Bd. 34, p. 556. — [218] WASSERMANN, Berl. klin. Woch., 1898, S. 209. — [219] DEUTSCH, Ann. Past., 1899, t. 13, p. 689. — [220] CASTELLANI, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 381. — [221] RÖMER, Arch. f. Ophthalm., 1901, Bd. 52, S. 72. — [222] v. DUNGERN, Die Antikörper, Jena 1903 (Fischer). — [223] SOBERNHEIM, Ztschr. f. Hyg., 1893, Bd. 14, S. 485. — [224] METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1895, t. 9, p. 433. — [225] Ders., ibid., p. 462. — [226] BORDET, ibid., 1896, t. 16, p. 193. — [227] Ders., ibid., 1898, t. 12, p. 688. — [228] Ders., ibid., 1899, t. 13, p. 273. — [229] Ders., ibid., 1900, t. 14, p. 257. — [230] Ders., ibid., 1901, t. 15, p. 303. — [231] BORDET & GENGOU, ibid., 1901, t. 15, p. 289. — [232] EHRLICH & MORGENROTH, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 1, S. 6. — [233] Dies., ebd., Nr. 22. — [234] Dies., ebd., 1900, Nr. 21. — [235] Dies., ebd., Nr. 31. — [236] Dies., ebd., 1901, Nr. 10. — [237] Dies., ebd., Nr. 21/22. — [238] EHRLICH, Klin. Jahrb., 1897, Bd. 4. — [239] LANDSTEINER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1899, Bd. 25, S. 546. — [240] v. DUNGERN, Münch. med. Woch., 1899. — [241] DANYSCZ, Ann. Past., 1900, t. 14, p. 640. — [242] KROMPECHER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1900, Bd. 28, S. 588. — [242a] LANDAU, Ann. Pasteur, 1903, t. 17, p. 52. — [243] EHRLICH, Croonian Lecture: Proc. of the R. Soc., 1900, vol. 66, p. 424. — [244] Ders., Schlussbetrachtungen, Nothnagels Spez. Pathol. u. Therap., 1901, Bd. 8, Wien. — [245] Ders., Die Seitenkettentheorie u. ihre Gegner. Münch. med. Woch., 1901. — [246] Ders., Deutsche med. Woch., 1901, S. 865. — [247] Ders., Festschr. zum 70. Geburtstage E. v. Leydens, Berlin 1902, Hirschwald. — [248] Ders., Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, 1885, Berlin (Hirschwald). — [249] PFEIFFER, Rapport XIII. intern. Kongr. f. Hyg., Brüssel 1903. — [250] LANDSTEINER & JAGIC, Münch. med. Woch., 1903, S. 764. — [251] v. DUNGERN, Münch. med. Woch., 1900, S. 677. — [252] SACHS, C. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 30, S. 491. — [253] PFEIFFER, D. med. Woch., 1901, S. 867, 891. — [254] PFEIFFER & FRIEDBERGER, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 25. — [255] NEISSER & LUBOWSKI, ebd., 1901, Bd. 30, S. 483. — [256] REHNS, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1900, p. 1058. — [257] GRUBER & DURHAM, Münch. med. Woch., 1896, S. 285. — [258] R. PFEIFFER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1896, Bd. 19, S. 543. — [258a] HAHN & TROMSDORFF, Münch. med. Woch., 1900, S. 413. — [259] GRUBER, Münch. med. Woch., 1901, S. 1924, 1965. — [260] EHRLICH & SACHS, Berl. klin. Woch., 1902, S. 492. — [261] MORGENROTH, Münch. med. Woch., 1903, S. 61. — [262] H. KOSSEL, Berl. klin. Woch., 1898, S. 152. — [263] CAMUS & GLEY, Arch. intern. de Pharm., 1898, t. 5. —

[264] Tchistovitsch, Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 406. — [265] Neisser & Döring, Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 22. — [266] Laqueur, Deutsche med. Woch., 1901, S. 744. — [267] Hedinger, D. Arch. f. klin. Med., 1902, Bd. 74, S. 24. — [268] Wolze, Centr. f. inn. Med., 1903, S. 649. — [269] Hoke, ebd., Nr. 27. — [270] Micheli, Communicaz. alla R. acad. d. Torino 1903, cit. n. Biochem. Centralbl., 1904, Bd. 2, S. 380. — [271] Strauss, Charité-Annal., 1902, Bd. 27, S. 224, Anm. — [272] Senator, Berl. klin. Woch., 1904, S. 181. — [273] Nolff, Ann. Pasteur, 1900, t. 14, p. 656. — [274] Ehrlich, Festschr. z. 60. Geburtstage R. Kochs, 1903, S. 509, Jena, Fischer. — [275] Buchner, Münch. med. Woch., 1900, S. 248. — [275a] Gruber, Verhandl. des XIII. internat. Hygienekongresses, Brüssel. — [276] Neisser & Wechsberg, ebd., 1901, S. 697. — [277] Gruber, Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 50. — [278] Moxter, Centr. f. Bakt., I. Abt., 1899, Bd. 26, S. 344. — [279] Wechsberg, Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 39, S. 171. — [280] Pfeiffer & Friedberger, Berl. klin. Woch., 1902, S. 204. — [281] Ford, Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40, S. 363. — [282] Wassermann, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 1. — [283] Ders., Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 173. — [284] Sachs, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 9/10. — [285] P. Müller, Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29, S. 175 u. 860. — [286] London, Arch. d. scienc. biol., 1901, t. 8. — [287] Neisser & Döring, Berl. klin. Woch., 1901, H. 3 u. 4. — [288] Meltzer, Med. Record., 1901. — [289] Ders., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901. — [290] Strauss & Wolff, Fortschr. d. Med., 1902, Bd. 30. — [291] Dies., ebd. — [292] Bordet & Gengou, Ann. Pasteur, 1901, t. 15, p. 289. — [293] Buchner, Münch. med. Woch., 1899, S. 1261. — [294] Ders., ebd., 1900, S. 277. — [295] Ders., Berl. klin. Woch., 1901, Bd. 33, S. 834. — [296] Pfeiffer & Friedberger, ebd., 1902, S. 581. — [297] Shibayama, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 30, S. 760. — [298] Landsteiner, Münch. med. Woch., 1902, S. 1905. — [299] P. Müller, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903. — [300] Pfeiffer & Friedberger, Deutsche med. Woch., 1901, S. 834. — [301] Besredka, Ann. Pasteur, 1901, t. 15, p. 204. — [302] Bordet, ibid., 1899, t. 13, p. 225. — [303] Malkoff, Deutsche med. Woch., 1900, S. 229. — [304] Landsteiner & Sturli, Wiener klin. Woch., 1902. — [305] M. Neisser, Deutsche med. Woch., 1900, S. 780. — [306] Gruber, Münch. med. Woch., 1901. — [307] Morgenroth & Sachs, Berl. klin. Woch., 1902, S. 631. — [308] Sobernheim, Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 31, S. 89. — [309] Ehrlich & Sachs, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 14, S. 297. — [310] Schattenfroh, Arch. f. Hyg., 1899, Bd. 35, S. 199. — [311] Wendelstadt, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 31, S. 469. — [312] Walz, Arb. aus d. path. Inst. Tübingen, 1899, Bd. 4. — [313] Bail, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1900, Bd. 27, S. 10 u. 517. — [314] Ders., ebd., 1903, Bd. 33, S. 348. — [315] Petterson, Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 43, S. 70. — [316] Wilde, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 476. — [317] Sawtschenko, Ann. Past., 1897, t. 11, p. 865. — [318] Bail, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 33, S. 610. — [319] Bail & Petterson, ebd., Bd. 34, S. 167. — [320] Dies., ebd., S. 445. — [321] Gengou, Ann. Pasteur, 1901, t. 15, p. 68. — — [322] Marshall & Morgenroth, Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, S. 570. — [323] Morgenroth & Sachs, Berl. klin. Woch., 1902, S. 631. — [323a] Ehrlich & Sachs, ebd., Nr. 14/15. — [324] Ehrlich & Marshall, ebd., Nr. 25, S. 585. — [325] Haffkine, Ann. Past., 1890, t. 4, p. 363. — [326] Leclef, La Cellule 1894, t. 10, p. 379. — [327] van der Velde, ibid., 1894, t. 10, p. 403. — [328] Nadoleczny, Arch. f. Hyg., 1900, Bd. 37, S. 277. — [329] Pfeiffer & Kolle, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1896, Bd. 20, S. 129. — [330] Bordet, Ann. Pasteur, 1896, t. 10, p. 104. — [331] Ders., ibid., 1897, t. 11, p. 177. — [332] Ders., Arch. de méd. expér., 1898, t. 10, p. 253. — [333] Danyscz, Ann. Past., 1900, t. 14, p. 641. — [334] Eisenberg & Volk, Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 50. — [335] Dies., Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40, S. 155. — [336] Gaffky, Pfeiffer, Sticker, Dieudonné, Ber. üb. d. Thätigkeit d. z. Erforsch. d. Pest im Jahre 1897 nach Indien entsandten Kommission, Berlin 1899 (Springer). — [337] Pfeiffer & Friedberger, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 34, S. 70. — [338] Denys & van der Velde, La Cellule, 1896, t. 11, p. 359. — [339] van der Velde, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1898, Bd. 23, S. 692. — [340] Bail, Arch. f. Hyg., 1897, Bd. 30, S. 348. — [341] v. Lingelsheim, Aetiologie u. Therapie d. Staphylokokkeninfektion, Berlin 1900. — [342] Neisser & Wechsberg, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36, S. 299. — [343] Deutsch, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 33, S. 224. — [344] Metschnikoff, Ann. Pasteur, 1887, t. 1, p. 42. — [345] Charrin, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1889. — [346] Ders., ibid., 1891. — [347] Ders., ibid., 1890, p. 203, 331. — [348] Roger, ibid., 1890, p. 573. — [349] Ders., Rev. gén. des scienc., 1891, p. 410. — [350] Metschnikoff, Ann. Past., 1892, t. 6, p. 289. — [351] Isaeff, ibid., 1893, t. 7, p. 261. — [352] Sanarelli, ibid., p. 230. — [353] Bordet, ibid., 1897, t. 11, p. 177. — [354] Mesnil, ibid., 1898, t. 12, p. 481. — [356] Vallée, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1899, p. 432. — [357] Walker, Journ. of Path. and Bakt., 1902, vol. 8, Nr. 1; Ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 32, S. 115. — [358] Hamburger, Wiener klin. Woch., 1903, Nr. 4. — [359] Shaw

Brit. med. Journ., 1903 May. — [360] PFEIFFER, Festschrift z. 60. Geburtstag Robert Kochs, 1903, Jena (Fischer). — [361] SMIRNOW, Ztschr. f. Hyg., 1888, Bd. 4, S. 231. — [362] TROMSDORFF, Arch. f. Hyg., Bd. 39, S. 31. — [363] COHN, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 45, S. 61. — [364] P. TH. MÜLLER, Münch. med. Woch., 1903, p. 56. — [365] WASSERMANN & OSTERTAG, Monatsschr. f. pr. Tierheilk., Bd. 13. — [366] WALKER, Journ. of Path. and Bakt., 1901, vol. 7, Nr. 3. — [367] LIPSTEIN, Deutsche med. Woch., 1902, S. 821. — [368] CAMUS & GLEY, Compt. rend. d. l'Acad. d. scienc., 1898 janv., t. 126. — [369] Dies., Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 779. — [370] P. MÜLLER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 29, S. 860. — [371] Ders., ebd., S. 183. — [372] WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 173. — [372a] WILDE, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 476. — [373] BESREDKA, Ann. Past., 1901, t. 15, p. 209. — [374] ASCOLI & RIVA, Münch. med. Woch., 1901, p. 1343. — [375] GRUBER, Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 50. — [376] WECHSBERG, ebd., Nr. 51. — [377] GRUBER, ebd., 1902, Nr. 15. — [378] WECHSBERG, ebd., Nr. 28. — [379] LIPSTEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 31, S. 460. — [380] LEVADITI, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1902, Nr. 26. — [381] KYES, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 38. — [382] MORGENROTH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1904, Bd. 35, S. 501. — [383] LÖFFLER & ABEL, ebd., I. Abt., 1896, Bd. 19, S. 51. — [384] LECLAINCHE & MOREL, Annales Pasteur, 1901, t. 15, p. 1. — [385] SHIGA, Deutsche med. Wochenschr., 1901, S. 741. — [386] Ders., Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 41, S. 355. — [387] RÖMER, Arch. f. Ophthalm., 1902, Bd. 55. — [388] WEISBECKER, Münch. med. Woch., 1899. — [389] WASSERMANN, Verh. d. Kongr. f. inn. Med., 1900, Wiesbaden; Deutsche med. Woch., 1900, S. 285. — [390] BESREDKA, Ann. Pasteur, 1901, t. 15, p. 209. — [391] CARRÉ & VALLÉE, Compt. rend. d. l. soc. de biol., 1902, t. 54, Nr. 4. — [392] v. DUNGERN, Münch. med. Woch., 1900, S. 677, 962. — [393] LEVADITI, Ann. Pasteur, 1901, t. 15, p. 894. — [394] v. LINGELSHEIM, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 42, S. 308. — [395] BIER, Therap. d. Gegenwart, 1902, S. 50. — [396] NÖTZEL, Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 60, H. 1. — [397] HILDEBRAND, Münch. med. Woch., 1898, Nr. 51/52. — [398] METALNIKOFF, Ann. Pasteur, 1900, t. 14, p. 577. — [399] BENTIVEGNA & CARINI, Lo sperimentale, 1900, vol. 5, p. 490. — [400] SCHÜTZE & SCHELLER, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36, S. 270. — [401] Dies., ebd., S. 459. — [402] NOLFF, Ann. Pasteur, 1900, t. 14, p. 297. — [403] BRIEGER & EHRLICH, Deutsche med. Woch., 1892, S. 393. — [404] SCHÜTZE, Festschrift zum 60. Geburtstage R. Kochs, 1903, Jena (Fischer). — [405] HAHN & TROMSDORFF, Münch. med. Woch., 1902, S. 454. — [406] LORENZ, Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 13, S. 357. — [407] Ders., ebd., 1894, Bd. 15, S. 278. — [408] Ders., ebd., 1896, Bd. 20, S. 792. — [409] Ders., Deutsche tierärztl. Woch., 1896, S. 244. — [410] LECLAINCHE, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1897, p. 428. — [411] Ders., ibid., 1899, p. 346. — [412] Ders., La sérotherapie du rouge des porcs, 1900, Toulouse. — [413] SCHREIBER, Berl. tierärztl. Woch., 1899, S. 119 u. 449; 1902, S. 121. — [414] KOLLE & TURNER, Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 29, S. 309. — [415] SOBERNHEIM, ebd., 1897, Bd. 25, S. 301. — [416] Ders., Berl. klin. Woch., 1899, S. 273. — [417] BESREDKA, Ann. Past., 1902, t. 16, p. 918. — [418] DENYS & VAN DER VELDE, ibid., 1896, t. 10, p. 580. — [419] MEYER, D. med. Woch., 1902, S. 751. — [420] M. GRUBER, Münch. med. Woch., 1896, S. 277, 310. — [421] CANTACUZÈNE, Ann. Pasteur, 1898, t. 12, p. 273. — [422] GARNIER, ibid., 1897, t. 11, p. 767. — [423] ABEL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, S. 761. — [424] SALIMBENI, Ann. Pasteur, 1898, t. 12, p. 199. — [425] MESNIL, ibid., 1896, t. 10, p. 375. — [426] SAWTSCHENKO, ibid., 1899, t. 11, p. 865. — [427] GRUBER, Rapport XIII. internat. Kongress f. Hygiene, Brüssel 1903. — [428] LEVADITI, Ann. Pasteur, 1901, t. 15, p. 894. — [429] CANTACUZÈNE, ibid., 1898, t. 12, p. 273. — [430] OPPEL, ibid., 1901, t. 15, p. 173. — [431] GEORGHIEWSKI, ibid., 1899, t. 13, p. 308. — [432] MESNIL, ibid., 1898, t. 12, p. 481. — [433] METSCHNIKOFF, Virch. Arch., 1884, Bd. 97, S. 502. — [434] Ders., ebd., 1888, Bd. 114, S. 465. — [435] DE NITTIS, Ann. Pasteur, 1901, t. 15, p. 769. — [436] DELIUS & KOLLE, Ztschr. f. Hyg., 1897, Bd. 44, p. 327. — [437] M. GRUBER, Wiener klin. Wochenschr., 1896, Nr. 11 u. 12. — [438] Ders., Münch. med. Woch., 1897, Nr. 17/18. — [439] M. GRUBER & DURHAM, ebd., 1896, Nr. 13. — [440] M. GRUBER & WIENER, Arch. f. Hygiene, Bd. 15. — [441] TRUMPP, ebd., 1898, Bd. 33, S. 70. — [441a] BAUMGARTEN, Berl. klin. Woch., 1902, S. 997. — [442] KRAUS & SENG, Wiener klin. Wochenschr., 1899, Nr. 1. — [443] GENGOU, Arch. internat. de Pharm. et de Therap., 1899, t. 6, p. 299. — [444] Ders., Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 642. — [445] CASTELLANI, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 381. — [446] GOLDBERG, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 30, S. 605. — [447] GHEORGHIEWSKY, Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 298. — [448] WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 42, S. 267. — [449] NEUFELD, ebd., Bd. 40, S. 54. — [450] BASSENGE & RIMPAN, Festschrift zum 60. Geburtstage R. Kochs, 1903, S. 315, Jena, Fischer. — [451] SHIBAYAMA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 30, S. 760. — [452] DEUTSCH, Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 689. — [453] Ders., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 33. — [454] JATTA, Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 33,

S. 185. — [455] Deutsch & Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera, 1903, Leipzig Thieme). — [456] Fränkel & Otto, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 39. — [457] Schwarz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1903, Bd. 32, S. 641. — [458] Brieger, Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 27. — [459] Schütze, ebd. — [460] Brieger & Mayer, ebd., 1903, Nr. 18. — [461] Defalle, Ann. Pasteur, 1902, t. 16. — [462] Neisser & Shiga, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 4. — [463] H. Sachs, Münch. med. Woch., 1903, Nr. 7. — [464] Emmerich & Löw, Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 31, S. 1. — [465] Dies., ebd., 1901, Bd. 36, S. 9. — [466] Woodhead & Wood, Lancet, 1890, p. 393. — [467] Charrin & Guignard, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., t. 108, p. 764. — [468] Müller, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1900, Bd. 28, S. 577. — [469] Walker, ebd., 1901, Bd. 24, S. 429. — [470] Dietrich, Habilitationsschrift, 1901, Braunschweig. — [471] Klimoff, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 115. — [472] Emmerich, Löw & Korschun, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 31, S. 1. — [473] Dietrich, ebd., S. 165. — [474] Emmerich, ebd., S. 585. — [475] Vaerst, ebd., S. 293. — [476] Tavernari, ebd., S. 786. — [477] Thönessen, ebd., 1902, Bd. 32, S. 823. — [478] Greither, Inaugural-Dissertation, 1902 Bern. — [479] Danyscz, Ann. Pasteur, 1900, t. 14, p. 641. — [480] Behring, Centralblatt f. klin. Med., 1888, Nr. 38. — [481] Pane, Rivista clinic. et therapeutic., 1892, Nr. 12. — [482] Zagari & Innocente, Giorn. internat. d. scienze med., 1892, p. 801. — [483] v. Fodor, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1891, Bd. 7, S. 7. — [484] Ders., ebd., 1894, Bd. 16, S. 783. — [485] Ders., ebd., 1895, Bd. 17, S. 225. — [486] Calabrese, Giorn. internaz. d. scienze med., 1895, Nr. 5. — [487] Ders., ibid., Nr. 22. — [488] Poehl, Deutsche med. Woch., 1895, S. 568. — [489] Löwit, Zieglers Beiträge z. pathol. Anat., 1897, Bd. 22, S. 172. — [490] Chor, Ann. Pasteur, 1891, p. 337. — [491] Behring, Ztschr. f. Hyg., 1890, Bd. 9, S. 395. — [492] v. Fodor & Riegler, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1897, Bd. 21, S. 134. — [493] Gamaleïa, Ann. Pasteur, 1888, t. 2, p. 517. — [494] Behring, Ztschr. f. Hyg., 1889, Bd. 6, S. 107. — [495] Christmas, Ann. Pasteur, 1891, Bd. 5, S. 487. — [496] Emmerich, Tsuboi, Steinmetz & Löw, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1892, Bd. 12, S. 364, 417. — [497] Buchner, ebd., S. 885. — [498] Emmerich & Tsuboi, ebd., 1893, Bd. 13, S. 575. — [499] Hamburger, ebd., 1897, Bd. 22, S. 403. — [500] Ders., ebd., 1898, Bd. 24, S. 345. — [501] Spronck, Nederl. Tijdschr. f. Geneesk., 1897, Bd. 2, S. 379. — [502] Baumgarten, Berl. klin. Woch., 1899, S. 893. — [503] Ders., ebd., 1900, S. 133. — [504] Ders., ebd., 1901, Nr. 50. — [505] Ders., Festschr. z. 60. Geburtstag Jaffés, 1901, S. 277 Braunschweig). — [506] Ders., Berl. klin. Woch., 1902, S. 997. — [507] Jetter, Arb. a. d. path. Inst. Tübingen, herausg. v. Baumgarten, 1892, Bd. 1. — [508] Ders., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1893, Bd. 14, S. 724. — [509] Walz, Habilitationsschrift, Tübingen 1899. — [510] Finkh, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1900, Bd. 28, S. 694. — [511] Ders., Arb. a. d. Path. Inst. Tübingen, 1902, Bd. 4, S. 1. — [512] Fischer, Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 35, S. 1. — [513] Focker, Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, S. 524. — [514] Metschnikoff, Ann. Pasteur, 1889, t. 3, p. 664. — [515] Christmas, ibid., 1891, t. 5, p. 487. — [516] Székely, Verhandl. d. VIII. intern. Kongr. f. Hyg., 1894, Budapest, S. 40. — [517] Petruschky, Ztschr. f. Hyg., 1889, Bd. 7, S. 75. — [518] Ders., Zieglers Beiträge, 1888, Bd. 3, S. 357. — [519] Fahrenholz, Inaug.-Diss. 1889, Königsberg. — [520] Czaplewski, Inaug.-Diss. 1889, Königsberg. — [521] Ders., Ztschr. f. Hyg., 1892, Bd. 12, S. 348. — [522] Roser, Beiträge zur Biologie niederer Organismen, Marburg 1881. — [523] Denys & Kaisin, La Cellule, 1893. — [524] Hegeler, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 115. — [525] Petterson, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 30, S. 726. — [526] v. Lingelsheim, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 131.

X.

Die Wertbemessung der Schutz- und Heilsera.

Von

Prof. Dr. W. Dönitz

in Berlin.

I. Antitoxische Sera.

Sobald man erkannt hatte, dass die durch Immunisation von Tieren gewonnenen antitoxischen Sera nicht immer die gleiche Wirkung zeigten, nicht gleichwertig waren, stellte sich auch die Notwendigkeit heraus, ihren Wert zu messen. Zu diesem Zwecke ging man anfänglich in der Weise vor, dass man Versuchstiere so infizierte, dass ihr Tod mit Sicherheit nach Ablauf einer gewissen Anzahl von Tagen vorausgesagt werden konnte. Gab man diesen Tieren abgestufte Mengen des zu prüfenden Serums, so ließ sich ermitteln, welche Dosis genügte, um das Tier vor dem Tode zu schützen oder ihn wenigstens merklich hinauszuschieben. Bald lernte man eine Reihe Vorsichtsmaßregeln kennen, die befolgt werden mussten, wenn man sich nicht den ärgsten Täuschungen aussetzen wollte. Da waren Gewicht und Widerstandsfähigkeit der Tiere zu berücksichtigen; sie mussten unter gleichen Bedingungen gehalten werden; die Einverleibung des Giftes musste möglichst genau in der gleichen Weise geschehen; bei Einspritzungen unter die Haut musste die gleiche Körperstelle gewählt werden u. s. w. Auch die Zeit musste genau innegehalten werden, denn es macht nicht nur einen großen Unterschied aus, ob das Serum vor, nach oder gleichzeitig mit der Infektion verwendet wird, sondern es kommt auch wesentlich auf die Länge des Zeitunterschiedes an. Eine große Rolle spielen dabei die Resorptionsverhältnisse, denn vom Unterhautbindegewebe aus wird das Serum wesentlich langsamer aufgesaugt als von einer Körperhöhle aus, und bringt man es direkt in die Blutbahn, so kann es sofort zur Allgemeinwirkung gelangen, ohne allen Zeitverlust. Vor allen Dingen aber machte die Feststellung der tödlichen Minimaldosis mancherlei Schwierigkeiten, denn wenn man mit lebenden Kulturen infiziert, so kann man wohl ohne große Mühe die Dosis herausfinden, welche akut tödlich wirkt oder eine chronische Erkrankung erzeugt, aber schärfere Zeitbestimmungen lassen sich gewöhnlich nicht ermöglichen. Das liegt zum Teil an der oft großen Schwierigkeit, die Kulturen dauernd auf demselben Grade der Virulenz zu erhalten.

Wie ungleichmäßig sich die Tiere gegenüber abgestuften Mengen lebender Kultur verhalten, mag folgender vom Verfasser angestellter Versuch zeigen. Alle Meerschweinchen hatten genau das gleiche Gewicht von 250 g. Zur Infektion wurde eine 2 Tage alte, auf Agar gewachsene Diphtheriekultur gewählt, von welcher ein Bruchteil, in Salzwasser gleichmäßig aufgeschwemmt, den Tieren subkutan neben dem Brustbein eingespritzt wurde.

$^{1}/_{10000}$ dieser Kultur blieb wirkungslos.
$^{2}/_{10000}$ » » 2 Tiere. Leichte, allmählich zunehmende Infiltration. Das eine Tier kommt mit dem Leben davon. das andere geht chronisch ein.
$^{3}/_{10000}$ » » 1 Tier. Tod am 6. Tage.
$^{5}/_{10000}$ » » 2 Tiere. Tod am 6. und 11. Tage.
$^{6}/_{10000}$ » » 1 Tier. Anfangs schwer krank, erholt sich vom 4. Tage an.
$^{10}/_{10000}$ » » 1 Tier. Tod am 6. Tage.
$^{13}/_{10000}$ » » 3 Tiere. Tod am 3., 4. und 2. Tage.

Danach war $^{13}/_{10000}$ der Kultur die akut tödliche Dosis. Man sieht aber zugleich, dass eine feinere Abstufung der Erkrankung nicht möglich ist, denn während das Tier mit $^{3}/_{10000}$ am 6. Tage stirbt, kommt ein anderes, welches das Doppelte erhielt, mit dem Leben davon, und ein drittes, welches viel weniger erhielt, nämlich $^{2}/_{10000}$, geht an einer chronischen Erkrankung zu Grunde.*)

Trotz Berücksichtigung aller der genannten Vorsichtsmaßregeln fielen die Ergebnisse der Serumprüfungen so ungenügend aus, dass v. Behring es vorzog, nicht mehr den Heilwert, sondern den Immunisationswert des Serums zu bestimmen, indem er die Infektion des Tieres erst eine Anzahl von Stunden nach der Einverleibung des Serums vornahm[1]. Hierbei war die Voraussetzung gemacht, dass der Heilwert eines Serums in einem stabilen Verhältnisse zu seinem Immunisationswerte steht. Einen zwingenden Beweis für die Richtigkeit dieser Voraussetzung hat später Marx[25] geliefert.

Auch im Pariser Institut Pasteur bediente man sich dieser Methode, worüber folgende Angabe vorliegt: Der Wert des Serums wird berechnet nach der Dosis, welche imstande ist, eine 12 Stunden später erfolgte Infektion, die bei den Kontrolltieren in 30 Stunden tödlich verläuft, unschädlich zu machen. Wenn z. B. diese Serummenge $^{1}/_{50000}$ des Körpergewichtes des Meerschweinchens beträgt, so wird der Wert als zwischen 50000 und 100000 liegend berechnet[2].

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete es, dass 1893 Behring & Knorr[3] die Vergiftung an die Stelle der Infektion setzten, in Anlehnung an Ehrlichs[4] Untersuchungen über die Immunität gegen Ricin und Abrin aus dem Jahre 1891.

*) Es mag bei dieser Gelegenheit darauf hingewiesen sein, dass obige Versuchsreihe angestellt wurde, um Unterlagen für die Beurteilung der Wirkung des Diphtherieserums auf verschiedene Stadien der Erkrankung zu gewinnen. 20 Stunden nach der Infektion mit der akut tödlichen Dosis hatten die Tiere schon ein fingerdickes Infiltrat, und nach 30 Stunden begannen schon die Nebennieren sich merklich zu röten. Trotzdem konnten sämtliche Tiere auf diesem Stadium der Erkrankung noch durch große Heildosen gerettet werden. Ueber diese Befunde, die jedenfalls Beachtung verdienen, hat Verfasser auf dem Hygienekongress in Madrid 1899 berichtet[37].

Zuerst hatte man mit der einfachen tödlichen Minimaldosis gearbeitet, welche aber keine sichere Wertbestimmung gestattet, weil gar zu viele unberechenbare Faktoren den Versuch zu beeinflussen vermögen. Man ging deshalb dazu über, ein Multiplum derselben zu nehmen, nachdem sich immer mehr die Ueberzeugung Bahn gebrochen hatte, dass die Unschädlichmachung des Giftes durch das Heilserum nicht auf einer Zerstörung des Giftes, sondern auf einer chemischen Verbindung zwischen Toxin und Antitoxin beruht. Beweise für diese Auffassung hat später EHRLICH [5] gegeben, durch analoge Versuche über die Hämolyse unter Ausschaltung des lebenden Organismus.

So war man also dazu gelangt, den Wert eines antitoxischen Heilserums einigermaßen an dem entsprechenden Gifte messen zu können; es handelte sich aber noch darum, einen Maßstab zu gewinnen, um Vergleiche zu ermöglichen. Die sonst in der Chemie übliche Methode, vom Molekulargewicht auszugehen, wie z. B. bei Aufstellung des Begriffes »Normaloxalsäure« oder »Normalnatronlauge«, war von vornherein ausgeschlossen, weil man weder Toxin noch Antitoxin im Zustande der chemischen Reinheit kannte; und auch bis heute ist es noch nicht gelungen, sie rein und frei von den Eiweißkörpern darzustellen, an denen sie haften. Bei allen derartigen Versuchen ging um so mehr von dem gesuchten Körper verloren, je mehr man ihn von Eiweiß befreite, und an den übrigbleibenden Spuren ließ sich keine Einsicht in die chemische Konstitution des Giftes gewinnen. (Vergl. die Arbeiten von BRIEGER, FRÄNKEL, PROSKAUER, WASSERMANN, ARONSON [14] u. a.)

Bei diesem Stande der Dinge blieb nichts weiter übrig, als willkürlich einen Maßstab aufzustellen, wie ja auch das Metermaß eine durchaus willkürlich angenommene Größe ist, die fortwährend durch Vergleich festgehalten werden muss, aber allerdings wiedergefunden werden könnte, wenn sie verloren ginge, weil man die Konstanten kennt, aus denen sie abgeleitet ist. Deshalb stellte v. BEHRING ein bestimmtes Tetanusheilserum, das er in Händen hatte, als Normalheilserum auf, mit dem ein jedes beliebige andere Tetanusheilserum sich zahlenmäßig vergleichen ließ, wenn man die zur Immunisation gegen die einfach tödliche Dosis entfallende Menge auf das Körpergewicht der benutzten Tiere, in Gramm ausgedrückt, berechnete. Eine solche Wertbestimmung verlief nun nach v. BEHRING & KNORR [3] in folgender Weise.

Zunächst musste der Wert des benutzten Giftes an weißen Mäusen festgestellt werden. Man nahm dazu Tiere von 15 g. Verhielt sich das Gift zum Körpergewicht wie 1 : 40000, so starben die Tiere am Ende des 2. Tages; bei 1 : 100000 am 3. und 4. Tage; bei 1 : 200000 am 6. Tage; bei 1 : 400000 am 7. Tage. Bei 1 : 800000 kamen die Mäuse mit einer leichten chronischen Erkrankung davon.

Als minimal tödliche Dosis wurde hier 1 : 200000 angenommen, weil 1 : 400000 gar zu nahe der nur krankmachenden Dosis lag. Man ersieht hieraus, dass unter minimal tödlicher Dosis nicht diejenige kleinste Giftmenge verstanden wurde, welche die Versuchstiere unter allen Umständen tötet, sei es auch nach längerem Krankheitsverlauf, sondern diejenige, welche zu einem willkürlich festzusetzenden Zeitpunkte tötet. Je nach der Art der zu lösenden Fragen, wird man einmal einen akuten Tod am 2. Tage, ein anderes Mal einen solchen am 4. oder einem noch späteren Tage bevorzugen. Sehr wesentlich ist es aber, bei allen derartigen Bestimmungen die von EHRLICH eingeführten Begriffe: Dosis minima letalis und Dosis certe efficax auseinanderzuhalten [8].

Nach Bestimmung der einfach tödlichen Dosis wurde weiter so verfahren, dass ein Teil der Versuchstiere das Serum ungefähr $^3/_4$ Stunde nach Einverleibung des Giftes erhielt. War die Vergiftung mit der doppelten tödlichen Dosis vorgenommen worden, so schützte das Serum vor dem Tode noch im Verhältnis von 1 : 100000 Körpergewicht. Dagegen bedurfte es einer 10000mal größeren Serummenge gegen die 100fache Giftdosis.

Anders stellten sich die Werte, wenn das Serum längere Zeit vor dem Gifte gegeben wurde. In einer Versuchsreihe, wo das Serum drei Tage vor dem Gifte gegeben war, schützte es noch im Verhältnis von 1 : 10000 Körpergewicht gegen die 100fache tödliche Minimaldosis. Das giebt einen Immunisationswert von $100 \times 10000 = 1000000$.

In geeigneter Weise abgeänderte Versuche führten zu dem Ergebnisse, dass es zweckmäßig erschien, das Serum einen Tag vor dem Gifte zu verabfolgen. Man kann dann sicher sein, dass bis zur Vergiftung alles Serum aufgesaugt ist und auch zur Wirkung gelangt, weil höchstens Spuren schon wieder ausgeschieden sind.

Die am Tetanusheilserum gewonnenen Ergebnisse übertrug v. BEHRING[6] auch auf das Diphtherieheilserum und bezeichnete den Wirkungswert seines Normalserums mit folgenden Worten: »Der tödliche Ausgang der Vergiftung eines Meerschweinchens von mittlerem Körpergewicht (ca. 500 g) mit 0,8 ccm von meinem alten Diphtheriegift wird durch das Diphtherie-Normalheilserum verhütet, wenn $^1/_4$ Stunde vor der subkutanen Injektion der Giftlösung demselben Meerschweinchen an einer von der Giftinjektionsstelle entfernten Hautpartie das Serum in einer Menge von 1 : 100 (ca. 5 ccm) subkutan appliziert wird.«

Entsprechend dem Begriff des Normalserums wurde von v. BEHRING auch ein Normaldiphtheriegift aufgestellt, welches in 1 ccm die tödliche Dosis für 25000 g Meerschweinchen oder für 100 Meerschweinchen von je 250 g enthielt.

Auf diesen Grundlagen entwickelten dann v. BEHRING und EHRLICH den Begriff der Immunitätseinheit oder der Antitoxineinheit, abgekürzt I.-E. oder A.-E., welche man kurz mit den Worten bezeichnen kann: Ein Kubikcentimeter Normalserum enthält eine Immunitätseinheit. Von diesem Serum genügt 0,1 ccm, um 1,0 ccm von v. BEHRINGS Normalgift zu neutralisieren[7].

Gleichzeitig führte EHRLICH[7] eine schärfere Prüfungsmethode ein, welche darin bestand, Gift und Gegengift nicht getrennt, sondern gemischt einzuspritzen. Für die Prüfung des Diphtherieserums wurde also in der Weise verfahren, dass zur 10fachen Dosis letalis des Giftes abgestufte Mengen der zu prüfenden Flüssigkeit (Blutserum oder Milch) zugemischt, und diese Mischungen jungen Meerschweinchen von 200 bis 300 g unter die Haut gespritzt wurden. Um die Versuchsbedingungen möglichst gleich zu machen, werden sämtliche Gemische durch Zusatz von Kochsalzlösung auf die Menge von annähernd 4 ccm gebracht. Ist das Gemisch vollständig ausgeglichen, so geht die Einspritzung reaktionslos vorüber; besteht ein geringer Giftüberschuss, so stellt sich in den nächsten Tagen eine örtliche Infiltration ein, die sich schnell zurückbildet; stärkerer Giftüberschuss veranlasst eine strangförmige Induration, die zur Nekrose führen kann; bleibt wenigstens eine tödliche Giftdosis ungesättigt, so erfolgt der Tod.

Diese Prüfungsmethode ließ sich ohne weiteres auf das Tetanusheilserum übertragen, nur dass dazu weiße Mäuse genommen werden müssen,

und dass gleichmäßige Resultate nur erhalten werden, wenn Gift und Gegengift, im Glase gemischt, vor der Einspritzung $^3/_4$—1 Stunde lang aufeinander einwirken können. Näheres siehe unten.

Somit schien eine sichere und einfache Methode der Wertbestimmung der Sera gefunden zu sein, welche sich jederzeit auf Grund einiger Vorversuche zur Bestimmung der einfach tödlichen Giftdosis leicht ausführen ließ. Wenn 0,1 ccm des Serums die 10fache tödliche Minimaldosis neutralisierte, so enthielt es 1 I.-E. in 1 ccm. Hatte das Serum höheren Wert, so ließ sich mit Hilfe von Verdünnungen leicht der Gehalt an Immunitätseinheiten im Kubikzentimeter ermitteln. Die ganze Prüfung drehte sich also um die 10fache tödliche Dosis.

Nun lehrten aber die weiteren Erfahrungen, dass die Bakteriengifte außerordentlich veränderlich sind, und zwar in der Weise, dass die Prüfung desselben Serums mit der 10fach tödlichen Dosis verschiedener Gifte sehr widersprechende Werte ergab. Die Folge war, dass vielfach minderwertige Heilsera in den Handel kamen, die überhaupt nicht mehr ihrem Zwecke entsprachen. So kam es, dass beispielsweise in England sich die Aerzte nicht von der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums am kranken Menschen überzeugen konnten und ganz von seiner Anwendung zurückkamen. Das deutsche Serum hielt sich allerdings auf der Höhe, ja, es wurde sogar von den Fabriken immer hochwertigeres Serum hergestellt, was wesentlich der Fürsorge der Regierung zu danken ist, welche seit Dezember 1894 alles zum Verkauf gestellte Diphtherieheilserum unter staatliche Kontrolle stellte, mit welcher das Kgl. Preußische Institut für Infektionskrankheiten beauftragt wurde. Die Prüfung lag in den Händen von Wassermann und Kossel, bis für die Zwecke der Serumforschung und Serumprüfung ein eigenes Institut in Steglitz bei Berlin errichtet und P. Ehrlich unterstellt wurde (1896). Dieses wurde drei Jahre darauf mit erweitertem Arbeitsplan als Institut für experimentelle Therapie nach Frankfurt a. M. verlegt. Dort wird die Prüfung sämtlicher Heilsera des Handels vorgenommen, soweit sie der staatlichen Kontrolle unterliegen.

Ehrlich ist es gewesen, der im Steglitzer Institut die jetzt gebräuchlichen scharfen Prüfungsmethoden ausgearbeitet hat. Sie sind die Frucht sehr sorgfältiger und mühevoller Arbeiten über die Konstitution des Diphtherie- und des Tetanusgiftes. Zuerst wurde das Diphtheriegift in Angriff genommen[9].

Für die Prüfungstechnik eignen sich am besten Kulturen von mäßiger Giftigkeit, von denen etwa 0,5 ccm eine I.-E. absättigt. Sie werden um die Bakterien abzutöten gründlich und mehrfach mit Toluol geschüttelt, wozu man sich zweckmäßig eines Schüttelapparates bedient, und dann mit einer hohen Toluolschicht bedeckt nahezu ein Jahr lang an einem kühlen, dunklen Orte aufbewahrt. Nach dieser Zeit, wo man sicher ist, dass molekulare Umlagerungen höchstens noch sehr langsam und innerhalb mäßiger Grenzen erfolgen, werden an einer Reihe von Meerschweinchen von 250 g drei Werte bestimmt, nämlich 1. die einfach tödliche Dosis; 2. die Dosis, welche 1 I.-E. Heilserum genau sättigt; 3. die Dosis, bei welcher nach Zusatz von 1 I.-E. noch so viel Gift im Ueberschuss vorhanden ist, dass die Meerschweinchen am 4. Tage (ausnahmsweise am 3. oder 5. Tage) an der Vergiftung eingehen. Diese beiden letzten Werte wurden als Limes der Wertbestimmung bezeichnet und dafür die Abkürzungen L_0 = vollkommene Neutralisation, und $L_†$ = tödlicher Giftüberschuss eingeführt. Es ist

klar, dass die Differenz D beider Werte die einfach tödliche Dosis des Toxins ausmachen muss. Dieser Wert entsprach aber nur einmal (unter vielen Giften) annähernd der direkt ermittelten minimal tödlichen Dosis. Wie groß die Abweichungen bei den anderen untersuchten Giften waren, mag ein Beispiel lehren.

Von Gift Nr. 9 war die tödliche Dosis zu 0,0039 ccm ermittelt worden.

$L_\dagger$	ergab	0,48 ccm	= 123	tödl. Dosen.
L_0	»	0,42 »	= 108	» »
D	=	0,06 ccm	= 15	tödl. Dosen.

Dieser Widerspruch, diese Unterschiede zwischen den einzelnen Giften, sowie die Veränderungen, welche von demselben Gifte hauptsächlich in den ersten Wochen nach seiner Herstellung vor sich gehen, lassen sich sehr einfach durch die Annahme erklären, dass in der Kulturflüssigkeit, welche wir kurz als Diphtheriegift bezeichnen, mindestens zwei Substanzen enthalten sind, welche beide Antitoxin binden, von denen aber die eine giftig ist, die andere nicht, und von denen die erste, das Toxin, sich in die ungiftige Modifikation, das Toxoïd Ehrlichs verwandelt. Daher kommt es, dass gerade die lange gelagerten, mit Konservierungsmitteln (wie Toluol, Phenol, Trikresol) behandelten Diphtheriegifte verhältnismäßig große Mengen von Toxoïden enthalten. Daneben ließ sich in der giftigen Kulturflüssigkeit noch ein anderer Körper nachweisen, welcher auch Antitoxin bindet, aber mit geringerer Avidität. Wenn man das Toxin und Toxoïd durch Antitoxin genau absättigt, so enthält die Flüssigkeit noch diesen Körper, welcher bei Meerschweinchen Paresen hervorruft, aber weder Nekrosen noch Haarausfall, die regelmäßig nach Injektion eines Bruchteiles der tödlichen Dosis reiner Kulturflüssigkeit auftreten. Mit diesem Körper lässt sich auch, wie Madsen[10] und später Dreyer[11] gezeigt haben, durch Immunisation ein Gegengift erzeugen; und da sich nachweisen lässt, dass er schon in der ursprünglichen, frischen Kulturflüssigkeit vorhanden ist, also primär von den Diphtheriebazillen erzeugt worden ist, so nimmt er den anderen Toxoïden gegenüber eine Sonderstellung ein und wurde deshalb auch von Ehrlich mit einem besonderen Namen belegt und Toxon benannt[12].

Bestimmt man für eine Reihe von Giften die L_0-Dosis, so erhält man Zahlen, welche in einem einfachen Verhältnis zur Zahl 100 stehen, wie 25, 33, 50, 100, (in einem Falle 108, was aber als innerhalb der Fehlergrenzen liegend angesehen werden muss, weil es unmöglich ist, junge Meerschweinchen von absolut gleicher Widerstandsfähigkeit für diese Versuche zu erhalten). Daraus ergiebt sich, dass das absolute Bindungsvermögen mit der Zahl 100 oder einem Multiplum derselben in einem glatten Verhältnis steht. Da nun für die L_+-Dosis von Ehrlich sowie von Madsen als höchste Werte 133 und 160 gefunden wurden, so darf man wohl annehmen, dass diese Zahl niemals über 200 hinausgehen wird. Hieraus ergiebt sich, dass die Zahl 200 für die sämtlichen Bindungseinheiten des Diphtheriegiftes allen theoretischen Anforderungen entspricht.

Ehrlich ging nun noch weiter auf die Konstitution des Diphtheriegiftes ein, indem er die Toxizität partiell gesättigter Lösungen untersuchte, und gelangte zu dem für die Prüfungstechnik wichtigen Resultate, dass das Gift nach einem bestimmten Schema gebaut ist, auf Grund

dessen es möglich sein würde, den jetzt geltenden Maßstab durch Versuch und Rechnung wiederzufinden, für den Fall, dass er einmal verloren gehen sollte. Um diese Verhältnisse auf einen Blick anschaulich zu machen, hat EHRLICH[12] sogenannte Giftspectra gezeichnet, welche nach Art statistischer Tafeln den Grad der Giftigkeit bei verschiedener Absättigung mit Antitoxin und damit die Verteilung von Toxinen, Toxoïden und Toxonen innerhalb der Giftflüssigkeit angeben.

Der Verlust des Maßstabes würde so viele Unannehmlichkeiten veranlassen, dass man im EHRLICHschen Institut bemüht ist, den willkürlich festgesetzten Maßstab durch fortlaufende Kontrolle aufrechtzuerhalten. Dies wird dadurch ermöglicht, dass im Vacuum bei niederer Temperatur getrocknetes Heilserum anstatt des Giftes als Ausgangspunkt für die Prüfungen genommen wird, weil es möglich ist, dieses Trockenserum in der Weise aufzubewahren, dass es an seinem Antitoxingehalt nichts einbüßt. Es muss zu diesem Zwecke in einem luftleeren, absolut trockenen Gefäße vor Licht geschützt aufbewahrt werden, wozu ein kleiner, von EHRLICH angegebener Apparat dient. Er besteht aus zwei kleinen Reagenzgläsern, die durch ein kleines, mit den Enden in die Seitenwände eingeschmolzenes Röhrchen untereinander verbunden sind. Das eine Reagenzglas wird mit 2 g Trockenserum von bekanntem Antitoxingehalt beschickt und zugeschmolzen. In das andere Gläschen kommt Phosphorsäureanhydrid, und darauf ein Asbestbausch. Dann wird es mit einer Luftpumpe in Verbindung gebracht, luftleer gemacht und zugeschmolzen, während es noch an der Pumpe hängt. Jetzt befindet sich also das Serum im luftleeren Raum und giebt noch durch das Verbindungsrohr seinen letzten Wassergehalt an die Phosphorsäure ab. Alle 2 bis 3 Monate wird ein solches Röhrchen geöffnet und das Serum in 200 g Glycerin-Wassergemisch gelöst. Dazu bedient man sich eines geeichten Kolbens, bei dem die Marke an dem engen Hals liegt. Die Lösung enthält an Antitoxin in 1 ccm den hundertsten Teil vom Gehalte des Trockenserums. Wenn dieses z. B. den Wert von 1700 I.-E. besaß (dies war der Wert des ersten so behandelten Serums), so enthält die glycerinhaltige Lösung 17 I.-E. in 1 ccm. Diese Lösung bleibt 2—3 Monate lang unverändert und dient deshalb zur Nachprüfung der L_0- und L_{+}-Werte des zu den Untersuchungen benutzten Giftes und wird als Standardserum bezeichnet.

Die Serumprüfung besteht nun darin zu bestimmen, wieviel Serum gebraucht wird, um mit dem Prüfungsgifte den Wert L_{+} zu erhalten. Nehmen wir an, für das Stationsgift wäre mit dem Standardserum der Wert $L_{+} = 0{,}5$ ermittelt worden und es wäre ein Serum zu prüfen, von welchem man vermutet, dass es 200—300 I.-E. im ccm enthält, so würde man sich zunächst drei Verdünnungen des Serums von 1 : 200, 240 und 300 herstellen, zu je 1 ccm dieser Verdünnungen 0,5 Gift zusetzen und die Mischungen drei jungen Meerschweinchen (250—300 g) unter die Haut spritzen. Sollte das Tier für die Prüfung auf 240 I.-E. am Leben bleiben, und das für 300 I.-E. etwa am 4. oder 5. Tage sterben, so würde der gesuchte Wert zwischen 240 und 300 liegen und könnte durch eine 2. und 3. Versuchsreihe genauer umgrenzt werden.

Für die praktische Ausführung der Prüfungen ist zu bemerken, dass die Sera viermal mehr verdünnt werden, als oben angegeben, und dass dementsprechend dann nicht 1, sondern 4 ccm der Verdünnung mit dem Gifte gemischt und eingespritzt werden. In dem oben gegebenen Beispiele würden also Verdünnungen von 1 : 800, 900 und 1200 gemacht

werden. Dadurch verringern sich die kleinen Fehler, die dem Abmessen der Flüssigkeitsmengen anhaften.

Zu allen Abmessungen werden Pipetten gebraucht, die auf Inhalt geeicht sind und bei jeder Mischung wiederholt mit der Mischflüssigkeit ausgespült werden, was besonders bei glycerinhaltigen Flüssigkeiten notwendig ist. Pipetten, die auf Ausfluss geeicht sind, halten von Flüssigkeiten verschiedener Dichte ungleiche Mengen an der Innenwand zurück und sind deshalb ganz unbrauchbar. — Dass alle Glassachen, auch die Flaschen für die Mischungen und Verdünnungen, sowie die Spritzen und Kanülen steril sein müssen, ist selbstverständlich.

Die Einspritzungen werden an der Bauchseite der Meerschweinchen vorgenommen, und die Kanüle zwischen Brustbein und Achselhöhle eingestochen. Wenn man sich einer etwas abgestumpften Kanüle bedient, so kann man von hier aus die Haut von der oberflächlichen flachen Muskelschicht abheben und somit die ganze Flüssigkeitsmenge zwischen Haut und Muskel einspritzen. Es ist dieses wichtig für die Bestimmung der L_0-Dosis. Diese ist getroffen, wenn man nach 2 Tagen auf der Innenfläche der breit abgezogenen Bauchhaut des getöteten Tieres eben noch eine schwache Rötung sieht, während bei dem Tiere, welches eine Kleinigkeit Gift mehr bekommen hatte, noch deutlichere Reaktionserscheinungen vorhanden sind. Diese Methode arbeitet mit einem Fehler von 1 bis höchstens $1^1/_2$%. Das ist gewiss eine sehr bedeutende Leistung für eine Prüfung, bei welcher die Widerstandsfähigkeit eines jungen Meerschweinchens gegen ein Gift das Ausschlaggebende ist.

Das in den Handel kommende Diphtherieserum wird in Frankfurt nicht geeicht, sondern nur daraufhin untersucht, ob es zum mindesten den von der Fabrik angegebenen Wert besitzt. Nach 6 Monaten und nach 2 Jahren wird jede Nummer noch einmal kontrolliert. Sollte sie 10% an ihrem Antitoxingehalt eingebüßt haben, so wird sie eingezogen, was amtlich bekannt gemacht wird. Eine merkliche Abschwächung scheint hauptsächlich bei ganz jungem und hochwertigem Serum vorzukommen. Da aber so frisches Serum nur noch ausnahmsweise in den Handel gebracht wird, so hat die an und für sich schon geringe Zahl der einzuziehenden Serumnummern immer mehr abgenommen, und das vielfach noch von ärztlicher Seite gehegte Misstrauen gegen Nummern, welche laut Ausweis der Aufschrift schon 1—2 Jahre oder darüber im Handel sind, ist durchaus ungerechtfertigt.

Das Heilserum muss steril sein und kann von den Fabriken leicht so geliefert werden, wie die in Frankreich, der Schweiz u. s. w. hergestellten Sera beweisen. Trotzdem wird es in Deutschland mit 0,5 % Phenol versetzt, um der Gefahr einer Ansteckung mit Rotz vorzubeugen. Zwar sind die Tierställe der Fabriken unter amtliche Aufsicht gestellt, aber es könnte doch bei einem latenten Falle von Rotz ein Uebertritt von Keimen in das Serum stattfinden und nicht bemerkt werden. Deshalb wurde der Phenolzusatz vorgeschrieben, nachdem BONHOFF[13] gezeigt hatte, dass Rotzbakterien durch $^1/_2$ % Phenol in Serum sicher abgetötet werden.

Nähere Angaben über die Prüfung der Heilsera finden sich in der Festschrift zur Einweihung des Kgl. Institutes für Experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.[15].

In neuester Zeit ist von MADSEN & ARRHENIUS der Versuch gemacht worden, die eigentümlichen Absättigungsverhältnisse von Toxin und Antitoxin vom Standpunkte der Theorie der Lösungen VAN T'HOFFS

zu erklären[22]. Die Autoren gehen aber nicht vom Diphtheriegift, sondern vom Tetanolysin aus, dem von EHRLICH[24] entdeckten Nebengift der Tetanusbazillen, das sich in Bezug auf Absättigung verhält wie schwache Säuren und Basen, z. B. Ammonium und Borsäure. Demgegenüber erhebt EHRLICH[23] den Einwand, dass die von ihm experimentell gefundenen Zahlen nur einen Vergleich mit starken Säuren und Basen zulassen und sich nicht aus der Annahme eines einheitlichen Giftes erklären lassen; man ist vielmehr gezwungen anzunehmen, dass die Diphtheriebazillen primär zwei Gifte, Toxin und Toxon, mit verschiedenen Bindungsvermögen zum Antitoxin erzeugen, und dass allmählich das Toxin sich teilweise in ungiftige Toxoïde verwandelt, von denen das zuerst gebildete größere Affinität zum Antitoxin besitzt als das Toxin, das später gebildete dagegen eine geringere Affinität. (Dementsprechend wurden diese drei Körper schon früher von EHRLICH als Prototoxoïd, Deuterotoxin und Tritotoxoïd bezeichnet.) Jetzt hat ARRHENIUS schon beim Lab, mit welchem J. MORGENROTH[36] ein Antiserum erhalten hatte, das Vorkommen eines dem Prototoxoïd entsprechenden Körpers zugegeben.

Die Wertbemessung des Tetanusheilserums beruht auf denselben Grundsätzen wie die des Diphtherieheilserums, doch macht die außerordentliche Veränderlichkeit des Tetanusgiftes gewisse Abänderungen in der praktischen Durchführung der Methode nötig. Die Unbeständigkeit des Giftes war schon KITASATO[16] aufgefallen, der umfangreiche Untersuchungen darüber anstellte, und 1893 klagen v. BEHRING & KNORR[3] über die Einbuße, welche besonders die frisch hergestellten Tetanus-Bouillonkulturen erleiden, eine Einbuße, die manchmal in wenigen Tagen das 100fache des ursprünglichen Wertes beträgt; man musste schon zufrieden sein, als ein Gift, mit dem mehrere Monate lang gearbeitet wurde, nicht um mehr als das 40fache herunterging; es war von 1 : 4000000 auf 1 : 100000 gesunken. In der Folge führte v. BEHRING ein festes Gift ein, welches durch Aussalzen gewonnen war; ein Verfahren, das in der industriellen Technik, z. B. bei der Seifenbereitung, allgemein in Gebrauch war und von BUCHNER[17] in die Bakteriologie eingeführt wurde.

In seiner bekannten Habilitationsschrift berichtete dann ANG. KNORR[18], dass es ihm gelungen wäre, durch einen Zusatz von 2—10 % Kochsalz das Tetanusgift in Lösungen konstant zu erhalten. Da aber KNORR selber angab, dass es gerade durch diesen Zusatz wieder empfindlicher gegen andere Einflüsse wird, vor allen Dingen gegen Temperaturerhöhung, so dass es nicht einmal die gewöhnliche Brütschranktemperatur aushält, so zog man es für die Zwecke der Wertbestimmung vor, mit ausgesalzenem Trockengift zu arbeiten, das also für jede einzelne Untersuchung wieder gelöst werden muss. Auf Grund der mit dem Diphtherieheilserum gewonnenen Erfahrungen wurde auch hier die Methode der Mischung eingeführt, doch mit der von EHRLICH angegebenen Abänderung, dass das Gemisch $^3/_4$ Stunden lang in den Brütschrank gestellt wird, um die Reaktion in vitro zu beschleunigen, weil bei der geringeren Avidität des Tetanusgiftes zu seinem Antitoxin im Serum beide Körper sich bei gewöhnlicher Temperatur nur sehr langsam verbinden, im Gegensatze zu den Diphtheriepräparaten. Hierbei hat man keine Einbuße am Gift zu besorgen, obgleich alle Lösungen und Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeführt werden, weil, wie KNORR ermittelt hatte, der in der Wärme schädigende Einfluss des Salzes schon

durch Zusatz normalen Serums aufgehoben, und das an Heilserum gebundene Gift überhaupt nicht geschädigt wird.

Auf Grund aller dieser Erfahrungen hat sich nun in der staatlichen Prüfungsanstalt folgendes Verfahren ausgebildet.

Den festen Maßstab bildet das in Vacuumröhrchen eingeschlossene Trockenserum von bekanntem Wert. Nach Bedarf wird ein solches Röhrchen geöffnet und sein Inhalt in der oben beschriebenen Weise in wässerigem Glycerin gelöst. Das giebt das Standardserum, welches sich etwa 2 Monate lang nahezu oder durchaus unverändert erhält und zu allen Prüfungen zum Vergleich herangezogen wird. Daneben wird ein Trockengift aufbewahrt, dessen Neutralisationswert auch bekannt ist. Eine abgewogene Menge desselben wird in physiologischem Salzwasser gelöst und scharf 1 Stunde lang zentrifugiert, um nach Möglichkeit die Sporen zu entfernen, welche beim Aussalzen in großen Mengen mitgerissen werden. An und für sich schaden diese Sporen nichts, weil sie im Körper nicht auskeimen; aber einerseits beeinträchtigt ihre wechselnde Menge die Genauigkeit der Abwägungen des löslichen Giftes, und andererseits keimen sie doch gelegentlich einmal aus, weil es fast unmöglich ist, bei solchen Wertbestimmungen immer absolut steril zu arbeiten und alle sonstigen Faktoren auszuschließen, welche ein Auskeimen der Sporen und damit neue Gifterzeugung begünstigen, die eine ganze Untersuchungsreihe unbrauchbar zu machen imstande ist. Nun werden zwei Reihen von Serumgiftgemischen hergestellt, die eine mit Testserum, die andere mit dem zu prüfenden Serum. Bei den Berechnungen geht man davon aus, dass die L_0-Dosis des Giftes von $^1/_{1000}$ A.-E. neutralisiert wird. (Die L_+-Dosis ist diejenige Giftmenge, welche nach Zusatz von $^1/_{1000}$ A.-E. noch infolge des ungesättigt gebliebenen Giftüberschusses imstande ist, eine weiße Maus in 4—5 Tagen zu töten.) Man verwendet also für die erste Reihe der Mischungen gleiche Mengen Testserum, z. B. $^1/_{100}$ A.-E. Dazu kommen abgestufte Giftmengen, die sich zwischen L_0 und L_+ bewegen und noch über den Grenzwert L_+ hinausgehen. In die zweite Reihe der Gemische kommen dieselben Giftmengen, und so viel Serum, als seinem vermuteten Werte entspricht. Nehmen wir an, dass das Serum vermutungsweise einen Gehalt von 7 A.-E. in 1 ccm besitzt, das Standardserum aber deren 10, so wird man von dem zu prüfenden Serum eine Verdünnung von 1 : 700, von dem Standardserum eine solche von 1 : 1000 herstellen müssen, um in 1 ccm den Wert von $^1/_{100}$ A.-E. zu erhalten. Nachdem dann die Mischungen $^3/_4$ Stunden lang im Brütschrank gestanden haben, wird von ihnen je 0,4 ccm weißen Mäusen unter die Rückenhaut gespritzt.

Wenn die Berechnungen zweckentsprechend gemacht waren, so wird in jeder Reihe ein Teil der Mäuse sterben, andere vorübergehend tetanisch werden, und die übrigen gänzlich von tetanischen Symptomen frei bleiben. Verlaufen beide Reihen genau übereinstimmend, so war die Annahme richtig, d. h. in unserem Beispiele, das zur Prüfung gestellte Serum enthält genau 7 A.-E. im ccm. Verlaufen beide Reihen aber nicht gleich, sterben z. B. Mäuse, welche weniger Gift als der L_0-Dosis entspricht erhalten haben, so hat das Serum nicht die vermuteten 7 A.-E. Aus dem Verhalten der beiden Reihen lässt sich aber mit ziemlicher Sicherheit der Wert des Serums berechnen, und durch einen neuen Versuch, dem dieser Wert zu Grunde gelegt ist, kann dann der wirkliche Antitoxingehalt des Serums festgestellt werden.

Auf diese Weise wird also das Tetanusserum im Frankfurter Institut wirklich geeicht (im Gegensatz zum Diphtherieserum), mit einem Fehler, der nach des Verfassers Erfahrungen etwa 5—6 % beträgt, doch fällt dieses für das praktische Bedürfnis nicht ins Gewicht, und für die Aufrechterhaltung des Maßstabes wird der Fehler durch die große Anzahl der Versuche ausgeglichen, denn bei jeder einzelnen Wertbestimmung wird ja das Gift von neuem am Standardserum geprüft, und das ergiebt schließlich zuverlässige Durchschnittswerte.

Die praktische Ausführung der Wertbestimmung des Tetanusheilserums leidet an zwei großen Uebelständen, dem sehr lästigen langen Zentrifugieren, und der leichten Verstäubbarkeit des Trockengiftes, welche leicht zu Verlusten bei den auf das Abwägen folgenden Hantierungen führt. Diesen Uebelständen hat Marx[19] dadurch abgeholfen, dass er sich durch wiederholtes Aussalzen, Wiederauflösen und Zentrifugieren eine ganz oder fast sporenfreie Giftlösung herstellt und davon gerade so viel, wie für eine Prüfung nötig ist, in Vacuumröhrchen einschmilzt. Um absolut genaue Mengen zu haben, wird das in der 10fachen Gewichtsmenge Wasser gelöste sporenfreie Gift mit Präzisionspipetten in die Apparate verteilt, über Nacht im Exsiccator vorgetrocknet, und dann in der gewöhnlichen Weise weiterbehandelt. Man macht zweckmäßig das zur Aufnahme der kleinen Giftmenge bestimmte Gefäß so groß, dass es die ganze zur Auflösung nötige Wassermenge fassen kann, denn dadurch, dass man die abgemessene Menge Flüssigkeit zur Auflösung des Giftes hineingiebt, wird auch der geringste Giftverlust vermieden. Im Frankfurter Institut sind die Werte so berechnet, dass 40 ccm Wasser gebraucht werden. Davon werden die zur Ansetzung der Prüfungsreihen nötigen Dosen, die zwischen 0,8 und 1,5 liegen, entnommen.

Die so eingeschmolzenen Gifte sind außerordentlich beständig. Bei einen Monat dauernder Aufbewahrung im Brütschrank von 37° blieben sie unverändert, und selbst die wochenlang dauernde Erhitzung auf 50° bewirkte nur eine geringe Abschwächung.

Dasselbe Verfahren lässt sich auch zweckmäßig für das Antitoxin anwenden, weil dieses sich in wässerigem Glycerin bei weitem nicht so gut hält wie das Diphtheriepräparat. Marx verfährt in der Weise, dass er ein Serumvacuumröhrchen öffnet, den Inhalt in so viel Wasser löst, dass 0,5 ccm genau 0,2 A.-E. enthält, und dann je 0,5 ccm davon in eine größere Reihe Vacuumröhrchen einfüllt. Diese bleiben über Nacht im Exsiccator zum Vortrocknen stehen und werden dann in der gewöhnlichen Weise mit Phosphorsäureanhydrid beschickt, luftleer gemacht und zugeschmolzen. Das Serum bildet dann nur einen gerade sichtbaren Schleier am Glase.

Durch dieses Verfahren wird nicht allein sehr viel kostbares Material erspart, sondern jede einzelne Prüfung wird auch wesentlich vereinfacht und fällt allem Anscheine nach viel schärfer aus. Marx empfiehlt es daher für alle Arbeiten, für welche nur geringe Mengen Serum gebraucht werden, wenn dieses sich nicht längere Zeit in wässerigen Lösungen unverändert hält.

Durch die Marxschen Untersuchungen ist auch der zuletzt noch von Tizzoni[20] erhobene Einwand beseitigt, dass es unmöglich sei, stabile Tetanustestgifte herzustellen. Die andere Behauptung desselben Autors, dass es qualitativ verschiedene Tetanusantitoxine gebe, wie daraus hervorgehe, dass sein Antitoxin anders gegen sein Gift reagiere als das

BEHRINGsche Antitoxin, was aus einer qualitativen Verschiedenheit der Tetanusbazillen in Italien und in Deutschland hergeleitet wird, diese Behauptung hat v. BEHRING[21] schon zur Genüge beleuchtet und zurückgewiesen. Im Steglitzer Institut war eine solche Verschiedenheit des Antitoxins ebensowenig wie im Marburger Institut gefunden worden; wohl aber hatte sich bei vergleichenden Untersuchungen gezeigt, dass das TIZZONIsche Präparat einen auffallend geringeren Gehalt an A.-E. besitzt als dasjenige, welches v. BEHRING bisher durch die Höchster Farbwerke in den Handel bringen ließ. Ueber diesen Punkt und über den sehr viel höheren Preis, zu dem die A.-E. des italienischen und französischen Präparates verkauft wird, hat der Verfasser nähere Angaben in dem Bericht über die Thätigkeit des Steglitzer Institutes gemacht[13]. Danach stellten sich damals 500 A.-E. des Höchster Präparates auf 30 Mark, bei dem italienischen und französischen Präparat auf 280 und 370 Mark.

Anderes antitoxisches Heilserum als die beiden hier besprochenen Arten kommt bis jetzt als Heilmittel bakterieller Krankheiten praktisch nicht in Betracht. Botulismus- und Pyocyaneuserkrankung sind so selten, dass deshalb kein Heilserum vorrätig gehalten wird. Ueber die entsprechenden Heilsera vergleiche die Arbeiten von KEMPNER & SCHEPILEWSKI[26] und von WASSERMANN[27].

Vielleicht ist das neuerdings von GRASSBERGER & SCHATTENFROH[28] in Aussicht gestellte Serum gegen den Rauschbrand berufen, einmal eine Rolle zu spielen. Die Angaben, welche von den Autoren über die Konstitution des Giftes gemacht werden, zeigen, dass es sich dem Diphtheriegifte anschließt. Demzufolge würde die Wertbemessung nach den oben besprochenen Grundsätzen auszuführen sein. Leider lässt die Toxinproduktion noch sehr zu wünschen, denn gelegentlich blieb das Gift gänzlich aus, trotzdem man mit einem Bazillenstamm arbeitete, der vorher genügend Gift geliefert hatte. Eine regelrechte Immunisierung behufs Heilserumgewinnung stößt demnach noch auf Schwierigkeiten.

Dagegen sind wir schon im Besitz von antitoxischem Heilserum gegen tierische Gifte, besonders gegen Schlangengift, das zuerst von CALMETTE[29] sowie von FRASER[30] in zweckentsprechender Weise hergestellt und von ersterem als »Antivenin« in den Handel gebracht wurde. Um die Wirkung dieses Serums zu verstehen, muss man sich vergegenwärtigen, dass die Gifte der verschiedenen Schlangen nicht gleich zusammengesetzt sind. Abgesehen von dem weniger wichtigen Hämolysin und Hämagglutinin kommen hier zwei Körper in Frage, deren Name, Neurotoxin und Hämorrhagin, schon ihre Hauptwirkung andeutet. Das Gift der Klapperschlangen (Crotalusarten) enthält wenig Neurotoxin und wirkt hauptsächlich durch seinen großen Gehalt an Hämorrhagin (FLEXNER & NOGUCHI[31]). Da aber das von CALMETTE hergestellte Serum durch Immunisation mit dem Gifte der Brillenschlange, der Cobra gewonnen wird, das reich an Neurotoxin und arm an Hämorrhagin ist, so schützt es nicht gegen die Wirkung des Klapperschlangenbisses; und umgekehrt schützt ein Crotalusheilserum nicht gegen Cobragift.

Die von CALMETTE angegebene Wertbemessung seines Immunserums beruht auf der Festsetzung einer Immunisierungseinheit. Nachdem man die Dosis letalis minima certe efficax des Giftes ermittelt hat, wird eine Reihe Kaninchen mit abgestuften Mengen des zu prüfenden Serums be-

handelt und erhält später die einfache tödliche Giftdosis. Wenn 1 ccm Serum gegen den Tod von 1 g Kaninchen schützt, so enthält das Serum 1 I.-E.; schützt es ein Kaninchen von 2 kg, so enthält es 2000 I.-E. Für den Gebrauch in den Tropen wird nur 4000faches Serum verwandt.

Man sieht, dieser Wertbemessung haften alle die Fehler und Ungenauigkeiten an, welche bei dem Diphtherie- und Tetanusheilserum längst überwunden sind.

Dagegen hat Fraser[30] schon im Jahre 1896 die Grundlagen zu einer rationellen Prüfung des Schlangenheilserums gegeben, indem er für die Wertbemessung seines durch Immunisation von Pferden gewonnenen Serums die Mischungsmethode anwandte. Zu Versuchstieren wurden die Kaninchen gewählt, und zu den Mischungen die 1fache, $1^1/_2$fache, 2-, 3-, 4-, 5-, 8- und 10fache sicher tödliche Minimaldosis genommen. Von jeder Giftdosis wurde eine Reihe mit abgestuften Serummengen angelegt, so dass sich leicht berechnen ließ, wieviel Serum nötig ist, um gegen die 1—10fache tödliche Dosis für 1 kg Lebendgewicht Kaninchen zu schützen. Hieraus lässt sich ohne weiteres eine Prüfungsmethode ableiten, welche der beim Tetanusserum gebräuchlichen entspricht.

Frasers Versuche ergaben weiter, dass ein Multiplum der tödlichen Dosis ein ebenso hohes Multiplum des Serums zur Neutralisation verlangt, so dass die in einem Diagramme eingezeichnete Absättigungslinie eine gerade Linie darstellt. Fraser wusste auch schon, dass man das Gemisch etwa 20 Minuten lang vor der Einspritzung muss stehen lassen, weil die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin nicht sofort erfolgt. Man kann also ein Gemisch ausfindig machen, welches tödlich wirkt, wenn es sofort eingespritzt wird, während es unschädlich ist, wenn man 10—20 Minuten mit der Einspritzung wartet.

Später ist Walter Myers[32] auf diesen Gegenstand zurückgekommen und hat zur Prüfung des Serums die 10fache Giftdosis empfohlen. Als Immunitätseinheit bezeichnet er diejenige Menge Serum, welche die 10fach tödliche Giftdosis für eine Maus von 15 g neutralisiert. Die Methode muss aber noch feiner ausgearbeitet werden, denn Myers selber schätzt den ihr anhaftenden Fehler noch auf 15 %. Eine schärfere Wertbestimmung wird nach Myers' Urteil erst möglich sein, wenn man über viel wirksameres Serum verfügt und höhere Werte gegeneinander ausspielen kann.

Den Stand unserer heutigen Kenntnisse über das Schlangengift und die ähnlich wirkenden Gifte der Skorpione, der Spinnen, das Fisch- und speziell das Aalgift hat Oppenheimer[33] soeben dargestellt und umfassende Litteraturangaben hinzugefügt, auf welche hier verwiesen sein mag.

Es verdient hier noch ein nicht bakterielles Immunserum erwähnt zu werden, das Abrinserum, bisher nur durch Immunisierung von Kaninchen mit dem Extrakt der Paternoster- oder Jequiritybohne (Abrus precatorius) gewonnen. Nachdem schon Calmette & Delarde[34] darauf hingewiesen hatten, dass das Immunserum vielleicht die Jequiritytherapie wieder aufleben lasse, hat Römer[35] dieselbe nachdrücklichst empfohlen, weil die manchmal unberechenbaren Folgen der Einträufelungen des Jequirityinfuses in den Konjunktivalsack sich durch Anwendung des Immunserums nach Belieben begrenzen lassen. Vorläufig hat sich Römer noch mit einer annähernden Wertbestimmung seines

Serums begnügen müssen, indem er die A.-E. so bemisst, dass 1 ccm Serum eine Maus von 20 g gegen die einfach tödliche Giftdosis (im Gemisch) schützen muss. Indessen wird man, wenn das Serum erst fabrikmäßig hergestellt werden sollte, die von EHRLICH ausgearbeitete Methode der Wertbemessung des Diphtherieserums mit den von MARX angegebenen Modifikationen einführen müssen.

Litteratur.

[1] E. BEHRING, Das Tetanusheilserum u. s. w. Leipzig 1892. — [2] ROUX, MARTIN, CHAILLOU, Ann. Pasteur, 1894. — [3] BEHRING & KNORR, Ueber den Immunisierungswert und Heilwert des Tetanusserums bei weißen Mäusen. Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893. — [4] EHRLICH, Experimentelle Untersuchungen über Immunität, I. Ricin, II. Abrin. Deutsche med. Woch., 1891. — [5] Ders., Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Fortschr. d. Med., 1897. — [6] BEHRING, Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheilserum. Deutsche med. Woch., 1893. — [7] EHRLICH, KOSSEL & WASSERMANN, Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums. Ebd., 1894. — [8] P. EHRLICH & W. HÜBENER, Ueber die Vererbung der Immunität bei Tetanus. Ztschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894. — [9] P. EHRLICH, Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und seine theoretischen Grundlagen. Klin. Jahrb., 1898. — Ders., Ueber die Konstitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Woch., 1898. — [10] MADSEN, Om Toxiner og Toxinmodificationer. Hospitalstidende, 1899, Nr. 2 og 3. — Ders., Om Difterigiftens Konstitution. Oversigt over det Kgl. Danske Videnskabernes Selskabs Forhandlinger, 1899, Nr. 2. — Ders., La constitution du poison diphthérique. Ann. Pasteur, 1899. — MADSEN & DREYER, Ueber Immunisierung mit den Toxonen des Diphtheriegiftes. Ztschr. f. Hyg., 1901. — [11] G. DREYER, Experimentelle Undersögelser over Difterigiftens Toxoner. Kopenhagen 1900. — [12] EHRLICH, Ueber die Konstitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 38. — Ders., Observations upon the constitution of the diphtheria toxin. Transact. Jenner Inst. Prev. Med., 1898. — [13] BONHOFF, Versuche über die Möglichkeit der Uebertragung des Rotzcontagiums mittelst Diphtherieheilserum. Berl. klin. Woch., 1897, 5. — [14] BRIEGER & C. FRÄNKEL, Bakteriengifte. Ebd., 1890. — WASSERMANN & PROSKAUER, Ueber die von den Diphtheriebazillen erzeugten Toxalbumine. Deutsche med. Woch., 1891, 17. — H. ARONSON, Zur Biologie u. Chemie der Diphtheriebazillen. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 30, 1900. — PRÖSCHER, Ueber eiweißfreies Diphtherieantitoxin. Münch. med. Woch., 1902, 28. — BRIEGER & BOER, Ueber Antitoxine u. Toxine. Ztschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896. — TIZZONI, Virchows Festschrift, III. — BRIEGER, Versuche zur Reinigung des Ricins u. des Diphtherieantitoxins. Kochs Festschrift. Jena 1903. — [15] DÖNITZ, Bericht über die Thätigkeit des Kgl. Institutes für Serumforschung u. Serumprüfung zu Steglitz. Klin. Jahrb., Bd. 7, 1899. — [16] KITASATO, Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Ztschr. f. Hyg., Bd. 10, 1891. — [17] BUCHNER, Ueber Bakteriengifte und Gegengifte. Münch. med. Woch., 1893, 24 u. 25. — [18] ANGELO KNORR, Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Marburg 1895. — [19] MARX, Mitteilungen aus der prüfungstechnischen Praxis. Festschrift zum 60. Geburtage von Robert Koch. Jena 1903. — [20] TIZZONI, Sul modo di determinare la potenza del siero antitetanico col metodo della mescolanza in vitro. Acad. Bologna. — Ders., Ueber das Tetanusheilserum. Deutsche med. Woch., 1900, S. 155. — [21] E. BEHRING, Die Wertbestimmung des Tetanusantitoxins. Ebd., 1900, Nr. 2 u. Beitr. z. exper. Ther., Bd. 3, 1900. — [22] S. ARRHENIUS & MADSEN, Physical Chemistry, applied to toxines and antitoxines. Festschrift Kopenhagen 1902. — [23] EHRLICH, Ueber die Giftkomponenten des Diphtherietoxins. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 35—37 u. Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. 1904. — [24] EHRLICH, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 12. — [25] MARX, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehung zwischen dem Gehalt an Immunitätseinheiten und dem schützenden und heilenden Wert der Diphtherieheilsera. Ztschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901. — [26] KEMPNER & SCHEPILEWSKI, Ueber antitoxische Substanzen gegen das Botulismusgift. Ebd., Bd. 27, 1898. — KEMPNER & POLLACK, Die Wirkung des Botulismustoxins und seines spezifischen Antitoxins auf die Nervenzellen. Deutsche med. Woch., 1897, 32. — [27] WASSERMANN, Experimentelle Beiträge zur Serumtherapie vermittelst antitoxisch und baktericid wirkender Substanzen. Ebd., 1897, S. 262. — [28] GRASSBERGER & SCHATTENFROH, Ueber das Rauschbrandgift u. ein antitoxisches Immunserum. Leipzig u. Wien 1904. — [29] CALMETTE, Propriétés

du sérum des animaux immunisés contre le venin des serpents. Compt. rend. Acad., 1894. — Ders., Contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques. Ann. Pasteur, 1895. — Ders., Venin et sérum antivenimeux. Ibid., 1897. — [30] FRASER, The treatment of snake poisoning with antivenene derived from animals protected against serpents venom. Brit. med. Journ., 1895. — Ders., Immunisation against serpents venom. Royal Inst. of Great Britain, 1896, March. — [31] FLEXNER & NOGUCHI, The constitution of snake venom and snake sera. Univ. Pennsylv. Med. bull., 1902. — [32] WALTER MYERS, The standardisation of antivenomous serum. Lancet, 1900, Mai. — [33] C. OPPENHEIMER, Toxine u. Antitoxine. Jena 1904. — [34] CALMETTE & DELARDE, Sur les toxines non microbiennes et le mécanisme de l'immunité par les sérums antitoxiques. Ann. Pasteur, 1896. — [35] P. RÖMER, Experimentelle Untersuchungen über Abrinimmunität als Grundlagen einer rationellen Jequiritytherapie. v. Graefes Arch., Bd. 52, 1, 1901. — [36] J. MORGENROTH, Ueber die Antikörper des Labenzyms. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899. — [37] DÖNITZ, Actas y Memorias del IX. Congreso internacional de Higiene etc. Madrid 1900, I, p. 147.

II. Baktericide Sera.

Die Wertbemessung der baktericiden Sera ist auf die Arbeiten R. PFEIFFERS über die Immunität gegen Cholera und Typhus zurückzuführen, die er im Verein mit WASSERMANN, ISSAEFF, KOLLE und VAGEDES ausführte[1], wenngleich nicht vergessen werden darf, dass die Anfänge der Wertbestimmung der Schweinerotlaufpräparate auf EMMERICH & MASTBAUM[2]) sowie auf LORENZ[3]) zurückreichen. Von grundlegender Bedeutung ist der nach PFEIFFER benannte Versuch, welcher darin besteht, dass lebende Choleravibrionen, welche man in die Bauchhöhle eines durch abgetötete Kulturen aktiv immunisierten Meerschweinchens einbringt, zu Kügelchen einschmelzen und schließlich sich ganz auflösen. Der Versuch lässt sich aber auch in der Weise anstellen, dass man das Serum eines immunisierten Tieres mit den lebenden Vibrionen gemischt in die Bauchhöhle eines normalen Meerschweinchens einspritzt. Durch Hitze und auch schon durch einfache Aufbewahrung wird dem Serum diese baktericide Eigenschaft genommen, es wird inaktiviert. Man kann deshalb im Reagenzglase die baktericide Wirkung nur mit ganz frischem Serum nachweisen, nicht mit aufbewahrtem. Aber wenn man eine geringe Menge frischen normalen Serums dem inaktivierten baktericiden Serum zusetzt, so gewinnt es die bakterientötende Eigenschaft auch in vitro wieder. Es besitzt zwar schon das normale Blutserum baktericide Eigenschaften für gewisse Bakterien, (z. B. diejenigen des Typhus, der Cholera, das Bact. coli, doch nicht für die der Pest, der Diphtherie und die Staphylokokken); und wenn man in einer Körperhöhle experimentell ein massenhaftes Zuströmen weißer Blutkörperchen veranlasst, so vernichten diese auch eine so große Anzahl der absichtlich eingebrachten Bakterien, dass sich ein schützender Einfluss nachweisen lässt. Hierbei handelt es sich aber nicht um spezifische Wirkungen; diese werden nur an immunisierten Tieren oder durch Immunserum ausgelöst und sind dadurch ausgezeichnet, dass außerordentlich geringe Mengen Serum imstande sind, die Bakterien aufzulösen. So konnte PFEIFFER zeigen, das Meerschweinchen von 250 g sich durch Bruchteile eines Milligramms Cholera-Immunserum gegen die 10fache tödliche Dosis Cholerakultur schützen ließen, was die 100fache Menge normalen Serums nicht zu leisten imstande ist.

Eine wissenschaftliche Erklärung dieser Vorgänge haben METSCHNIKOFF, BORDET und EHRLICH gegeben, letzterer indem er nachwies, dass

der durch die aktive Immunisierung erzeugte und im Plasma kreisende Immunkörper sich zwar mit dem Protoplasma derjenigen Bakterienart, welcher er seine Entstehung verdankt, zu vereinigen vermag, sowohl innerhalb wie außerhalb des Versuchstieres, aber aufzulösen vermag er das Bakterium noch nicht; dazu bedarf es noch des Hinzutrittes eines schon im normalen Blut und überhaupt in den Körpersäften vorhandenen Körpers, der deshalb Komplement genannt wurde. Hieraus leitet Ehrlich in betreff der Konstitution des Immunkörpers die Anschauung ab, dass er mit zwei Atomkomplexen ausgestattet sein muss, von denen der eine sich mit einer entsprechenden Gruppe im Protoplasma des Bakteriums, die andere mit einer entsprechenden Gruppe des Komplementes zu verbinden vermag. Wegen dieser doppelten, nach zwei Seiten gerichteten Affinität wurde deshalb der Immunkörper auch als Ambozeptor bezeichnet. Diese Theorie erklärt uns manche rätselhafte Erscheinung und manche früher ganz unverständliche Misserfolge, z. B. die von Sobernheim[11] beobachtete Erscheinung, dass ein von ihm hergestelltes baktericides Milzbrandserum bei Schafen wirkte, bei Meerschweinchen nicht. Es fehlt eben dem Meerschweinchenblut das nötige Komplement, das im Schafblute und Serum vorhanden ist.

Dieser Möglichkeit muss Rechnung getragen werden, nicht nur bei der therapeutischen Anwendung der baktericiden Sera, sondern auch bei ihrer Wertbemessung. Dieses Milzbrandserum wird in Halle hergestellt und aus äußerlichen Gründen nicht in Frankfurt, sondern in Halle selbst durch ein dorthin gesandtes Institutsmitglied an Schafen geprüft.

Da also die Auflösung der Bakterien durch spezifische Sera auf chemischen Bindungsvorgängen beruht, war man bestrebt Methoden aufzufinden, nach welchen man die Menge der im Serum enthaltenen baktericiden Substanzen, der Bakteriolysine, bestimmen und somit den Wert des Serums bemessen konnte. Es ist von vornherein klar, dass eine solche Methode unmöglich mit der Schärfe arbeiten kann wie diejenige zur Bestimmung der antitoxischen Sera; schon die bloße Abmessung der zu den Versuchen benötigten Bakterienmenge machte Schwierigkeit. Will man sie abwägen, so muss man gewärtig sein, dass bei den nachfolgenden Operationen so viel Material, z. T. durch Eintrocknen, verloren geht, dass die berechneten Mengenverhältnisse gestört werden. Pfeiffer hat deshalb als Maßstab die sogenannte Normalöse eingeführt. So wurde eine Platinöse von nicht zu starkem Draht genannt (am besten herzustellen auf Czaplewskis Oesenbieger Nr. 1), welche bei ein oder mehrmaligem Ueberstreichen über eine auf Agar nicht gar zu feucht gewachsene Kultur 2 mg Substanz fasst. Wer in solchen Arbeiten geübt ist, wird zu den einzelnen Versuchen immer fast genau die gleichen Mengen Kultur erhalten. Wenn man mit flüssigen Kulturen zu arbeiten hat, kann man zwar die Flüssigkeitsmenge scharf abmessen, aber die darin enthaltene Bakterienmenge ist großen Schwankungen unterworfen und richtet sich im wesentlichen nach dem Alter der Kultur. Es muss deshalb für die Wertbemessung (auch für die Arbeiten mit der Normalöse) genau angegeben werden, wie viele Stunden oder Tage die Kultur alt sein soll. — Sehr wesentlich kann die Genauigkeit der Titrierung durch die verschiedene Virulenz der Kulturen beeinträchtigt werden. So konnten schon 1896 Pfeiffer & Kolle darauf hinweisen, dass zur Neutralisierung eines bestimmten Typhusserums von der schwachvirulenten Kultur das Vielfache derjenigen Menge gebraucht wurde, welche von einer hochvirulenten Kultur dazu ausreichte. Dazu kommt noch die erst

später von Pfeiffer & Friedberger[4] gefundene Thatsache, dass Bakterien, insbesondere die der Cholera, eine viel größere Menge Immunkörper binden als zur bloßen Bakteriolyse nötig ist.

Die Wertbestimmung eines Choleraserums gestaltet sich demnach folgendermaßen.

Vorbedingung ist, dass man eine hochvirulente Cholerakultur besitzt, von welcher mindestens $^1/_5$—$^1/_{10}$ Oese, intraperitoneal injiziert, ein Meerschweinchen von 200 g akut tötet. Die Virulenz lässt sich durch öfteres Hindurchschicken der Kultur durch Meerschweinchen lange Zeit, bei einzelnen Kulturen anscheinend dauernd aufrechterhalten. Die 10fach tödliche Dosis wird mit abgestuften Mengen des zu prüfenden Serums gemischt. Zu den Verdünnungen wird am besten eben solche Fleischbrühe gebraucht, in welcher die Vibrionen gewachsen sind, doch ist auch physiologische Salzlösung angängig. Durch gewöhnliches Wasser werden zu viele Vibrionen getötet. Die Verdünnungen setzt man im Verhältnis von 1 zu 10, 100 und 1000 an. Die Mischung wird sofort den Meerschweinchen in die Bauchhöhle eingespritzt, wo der Immunkörper des Serums das für seine Aktivierung nötige Komplement findet. Es ist zweckmäßig, den Meerschweinchen die Bauchhaut durch einen Schnitt mit der äußersten Scherenspitze zu durchschneiden und durch diese kleine Wunde die abgestumpfte Hohlnadel einzuführen. Man kann so leichter eine Verletzung des Darmes vermeiden. Verfasser verfährt bei intraperitonealen Injektionen immer in der Weise, dass er die Nadel erst eine Strecke weit flach unter der Haut entlang führt und dann die ziemlich stumpfe Spitze durch die Muskulatur und das Peritoneum mehr drückt als stößt.

Nach 20 Minuten entnimmt man zum ersten Male dem Tiere ein Tröpfchen Flüssigkeit aus der Bauchhöhle mit Hilfe einer fein ausgezogenen Glaskapillare, wie es Issaeff[1] gelehrt hat, indem man das Röhrchen senkrecht auf die Hautwunde aufsetzt und vorsichtig, leicht drehend, einbohrt. Sobald man in die Bauchhöhle gelangt ist, steigt Flüssigkeit in der Röhre auf. Man lässt nur so viel eintreten, als man zur Untersuchung im hängenden Tropfen benötigt. Es handelt sich nun darum, zu entscheiden, ob die Kommas zu Kügelchen zusammenschrumpfen und sich schließlich auflösen oder nicht. Diejenige Serumverdünnung, bei welcher noch die Auflösung nach 40, spätestens nach 60 Minuten erfolgt, wird als der Titer des Serums bezeichnet. Das betreffende Versuchstier muss am Leben bleiben, zum Beweise dafür, dass sämtliche Vibrionen aufgelöst wurden. — Wenn es sich darum handelt, genauere Werte zu erhalten, so lässt sich der Titer durch eine zweite Versuchsreihe schärfer bestimmen. — Unerlässlich sind Kontrollversuche mit reiner Kultur wegen der öfteren Virulenzschwankungen und, wenn der Titer sehr niedrig ist, mit einem Gemisch der Kultur mit normalem Serum von derselben Tierart, von welcher das Immunserum gewonnen war, um jeden Zweifel darüber zu beheben, dass der bakterizide Titer des geprüften Serums wirklich höher ist, als der des normalen Serums.

In ähnlicher Weise verfährt man auch bei der Prüfung von bakteriidem Typhusserum (wie überhaupt bei jeder Art von baktericidem Serum), nur ist der Ablauf der Reaktion ein etwas langsamerer. Indessen hat diese Art der Wertbemessung bisher nur wissenschaftliche Bedeutung, da weder Cholera- noch Typhusserum Eingang in die ärztliche Praxis gefunden haben. Für die praktisch verwerteten Sera begnügt

man sich mit der Feststellung des Grenzwertes des Serum gegenüber einer bestimmten Infektionsstoffdosis nach Leben und Tod der Versuchstiere. So einfach das klingt, so verschieden gestalten sich doch die Prüfungen, je nach der Natur der Bakterien, mit denen man zu thun hat, und deshalb sollen die wichtigsten Sera hier wenigstens als Paradigma besprochen werden.

Bei der Prüfung des Schweinerotlaufserums hatte LORENZ[3] ursprünglich 0,01 g der Kultur an der Schwanzwurzel eingeimpft und danach das Serum unter die Rückenhaut gespritzt. Vereinfacht wurde die Methode durch SCHÜTZ & VOGES[5], welche ein Gemisch von Kultur und Serum subkutan bei Mäusen verwendeten. Hierbei kommt es aber häufig vor, dass Tiere akut außer der Reihe sterben, oder dass Tiere, die am Leben hätten bleiben sollen, nachträglich doch noch eingehen. Auch bei Einspritzungen in die Bauchhöhle zeigen sich solche Unregelmäßigkeiten. Deshalb wurde von MARX[6] in der staatlichen Prüfungsanstalt zu Frankfurt a. M. folgende verbesserte Methode eingeführt. Das Serum wird in den entsprechenden Verdünnungen den Mäusen unter die Haut gespritzt; aber mit der Einspritzung der Kultur wird 24 Stunden gewartet, weil erst dann die vollständige Aufsaugung und Komplettierung des Serums beendet ist, so dass dieses seine volle Wirksamkeit auf die intraperitoneal verwendete Kultur entfalten kann. Um den durch etwaige Virulenzschwankungen der Kultur bedingten Fehler auszuschalten, wird bei jeder Prüfung eine Parallelreihe mit einem Serum von bekanntem Wert angelegt. Es ist dieses das trockene Standardserum des Institutes, mit dem konventionell angenommenen Wert von 1000 I.-E., das zu je 0.5 g in EHRLICHsche Vacuumapparate eingeschlossen aufbewahrt wird und als unveränderlich gelten kann. Zwei Immunitätseinheiten, = 0,002 g Serum schützen mit Sicherheit gegen $^1/_{100}$ ccm einer 48stündigen flüssigen Kultur des im Institut gebrauchten Stammes der Rotlaufbazillen. Der Mindestwert der Handelsware ist auf 100 I.-E. im flüssigen Serum festgesetzt. Demnach werden die Reihen mit dem zu prüfenden Serum so angesetzt, dass zu jeder Reihe 6 Mäuse genommen werden, von denen je zwei dieselbe Dosis enthalten, und zwar 1, 2, u. 3 I.-E. Entspricht der Verlauf in der Prüfungsreihe dem in der Standardreihe, so hat das zu prüfende Serum den angenommenen Wert. Alle gestorbenen Tiere werden durch Anlegen von Kulturen und mikroskopisch auf Rotlaufbazillen untersucht, weil ja auch interkurrente Krankheiten vorkommen und die wahren Wertverhältnisse verschleiern können. Dass 2 Kontrollmäuse nur die Kultur bekommen, ist selbstverständlich. Man sieht, MARX hat mit Erfolg auf die durch 24 Stunden getrennten Einspritzungen zurückgegriffen, die schon BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN[7] zum Nachweis eines durch Typhusbazillen erzeugten Schutzstoffes im Blute benutzten.

Diese Methode giebt für Rotlaufserum allerdings einen viel weniger scharfen Ausschlag als für Cholera- und Typhusserum. Das liegt zum großen Teile daran, dass die Rotlaufbazillen viel widerstandsfähiger sind als Choleravibrionen und Typhusbazillen. Wenn daher kleine Mengen Bazillen in den Stichkanal geraten, wo sie nicht mit genügenden Mengen Serum in Berührung kommen, so werden sie später auskeimen und die Maus töten können, nachdem das Serum aufgebraucht ist und ein etwaiger Ueberschuss ausgeschieden wurde. Dazu kommt, dass man zur Prüfung des Cholera- und des Typhusserums Meerschweinchen verwenden kann, welche so außerordentlich empfindlich gegen das endobazilläre Gift sind,

d. h. gegen das in den Bakterienleibern enthaltene Gift, das durch die Auflösung der Bazillen frei wird. Sie stellen deshalb für die Cholera und den Typhus ein viel feineres Reagens dar als die Mäuse für den Rotlauf. Außerdem macht Marx darauf aufmerksam, dass die erwähnten Unregelmäßigkeiten im Absterben der Mäuse auch darauf zurückzuführen sind, dass es diesen Tierchen sehr an Komplement für die von Pferden stammenden Ambozeptoren des Serums mangelt. Versuche, diesen Mangel durch Zusatz von frischem Serum verschiedener Tierarten zu ersetzen, schlugen fehl. Auch Mäuseserum nutzt nichts, entsprechend der Annahme, dass es eben arm an Komplementen ist.

Ueber den Wert des Pestserums sind im Institut für Infektionskrankheiten eingehende Untersuchungen von Kolle[8] und seinen Mitarbeitern angestellt worden. Es konnte sich hierbei noch nicht um eine Wertbestimmung handeln, welche einen in Zahlen ausdrückbaren Vergleich verschiedener Sera gestattet, denn die Beurteilung eines Pestserums hängt von so vielen veränderlichen Faktoren ab, dass man noch nicht einmal den Begriff der Immunitätseinheit hier hat einführen können. Von dem Serum des Institut Pasteur in Paris wird angenommen, dass 0,05 ccm eine Maus gegen die 12 Stunden später erfolgende Infektion mit Pest schütze, an welcher die Kontrollen in 2—3 Tagen zu Grunde gehen. Hierbei ist die Virulenz fast gänzlich außer acht gelassen, die doch gerade bei den Pestbazillen in sehr bedeutendem Umfange schwankt. So hatte Kolle[9] eine alte Laboratoriumskultur in Händen, an welcher das für die Pest empfindlichste Versuchstier, das Meerschweinchen, durch Einreiben der Kultur in die von Haaren befreite Bauchhaut überhaupt nicht mehr getötet werden konnte, während sonst diese Art der Infektion noch zu wirken pflegt, wo die subkutane und intraperitoneale Anwendung versagt; und andrerseits besaß Kolle Kulturen, von welchen 0,02 mg = $^1/_{100}$ Oese die Meerschweinchen innerhalb weniger Tage ausnahmslos tötete. Daher entsprechen Kulturen sehr verschiedener Virulenz der Forderung, dass 0,05 ccm eine Maus in 2—3 Tagen töten. Die jetzt gebräuchliche Prüfung des Serums gewährleistet nicht, dass es beim Menschen irgend welche Heilwirkung ausübt. Es erscheint aber das Verlangen gerechtfertigt, dass die Prüfung mit hochvirulenten Kulturen ausgeführt werde, weil alle bis jetzt aus kranken Menschen herausgezüchteten Pestkulturen hochvirulent waren. So hochvirulente Pestbazillen findet man regelmäßig im Organsaft und Blut von Meerschweinchen, welche 1—3 Tage nach der Infektion eingegangen sind. Die praktische Ausführung der Wertbemessung verlangt, dass immer zwei Versuchstiere (am zuverlässigsten sind Meerschweinchen) in gleicher Weise behandelt werden, weil auch hier vielfach Unregelmäßigkeiten im Absterben vorkommen, wie bei allen Septikämieen. Es handelt sich dabei um Verhältnisse, auf welche schon bei Besprechung des Schweinerotlaufs hingewiesen wurde. Vielleicht spielt auch die Komplementablenkung dabei eine Rolle, die wir durch Neisser & Wechsberg[10] kennen gelernt haben; denn diese beruht manchmal auf individueller Disposition, wie folgendes von Wechsberg angeführte Beispiel zeigt: Die Tauben besitzen im allgemeinen kein Komplement, das auf die Ambozeptoren des Kaninchen-Immunserums gegen den Vibrio Metschnikovi passt und können deshalb selbst durch große Dosen dieses Serums nicht gegen die Infektion mit diesem Vibrio geschützt werden. Es giebt aber Ausnahmen; einzelne Tauben lassen sich durch große Serumgaben schützen, also müssen sie ausnahmsweise

eine genügende Menge Komplement besitzen. Umgekehrt darf man annehmen, dass bei manchen Individuen das Komplement, welches auf die Ambozeptoren von Immunserum des Schweinerotlaufs oder der Pest passt, nicht in genügender Menge und Qualität vorhanden ist, daher die erwähnten Unregelmäßigkeiten.

Das in den Handel gebrachte Pestserum besitzt bakterieide Eigenschaften, weil es durch Immunisation mittelst lebender Bakterien gewonnen wird. Deshalb lässt sich mit ihm der PFEIFFERsche Versuch anstellen und damit vielleicht eine schärfere Bestimmung seines Heilwertes gewinnen. Indessen ist diese Prüfungsmethode bisher vernachlässigt worden; wohl absichtlich, weil sie entschieden mit Gefahren verbunden ist, denn die infizierten Tiere müssen hinterher mindestens noch einmal durch die Hände gehen, und bei solchen Hantierungen kommen trotz aller Vorsicht doch gelegentlich Infektionen vor, wie die Arbeiten mit Cholera und Pest schon vielfach bewiesen haben.

Hieran schließen sich die Sera gegen Schweineseuche, Schweinepest und Streptokokkenkrankheiten, welche so viel Gemeinsames haben, dass sie hier zusammenfassend besprochen werden sollen. Es kann nicht unsere Aufgabe sein, alle Sera aufzuführen, welche gegen diese Krankheiten hergestellt und empfohlen wurden, weil nur wenige einer wissenschaftlichen Prüfung standgehalten, und noch weniger dem praktischen Bedürfnisse entsprochen haben. Gemeinsam ist diesen Krankheiten, dass die mit Hilfe eines bestimmten Stammes der betreffenden Bakterien gewonnenen Immunsera im wesentlichen nur gegen diesen Stamm schützen, aber gegen Stämme anderer Herkunft wenig oder gar nicht. Eine Andeutung davon haben wir schon beim Typhus kennen gelernt; noch auffälliger ist es beim Bacterium coli, und am ausgesprochensten wohl bei den Streptokokken. Das war schon DENYS & VAN DE VELDE[15] bekannt, die in logischer Weiterentwickelung der sich hieran anknüpfenden Ueberlegungen Sera durch Immunisierung von Pferden mit Streptokokkenstämmen verschiedener Herkunft gewonnen und als polyvalente Sera bezeichnet haben. Später sind Streptokokkensera, denen man eine gewisse therapeutische Wirkung nicht absprechen kann, von ARONSON[16], von TAVEL[17], MOSER[18] und MENZER[19] hergestellt worden.

Ein ebenfalls polyvalentes Serum gegen Schweineseuche stammt von WASSERMANN & OSTERTAG[20]. Ersterer[21] hat auch eine dem heutigen Stande der Wissenschaft entsprechende Erklärung der eigentümlichen Erscheinung gegeben, dass in betreff ihrer immunisatorischen Eigenschaften sich Stämme derselben Art von Bakterien so verschieden verhalten. Man muss eben annehmen, dass das Protoplasma der Bakterien Rezeptoren enthält, welche als eine komplex zusammengesetzte Masse aufzufassen sind. In dem einen Stamm überwiegt die eine Art von Rezeptoren, in einem anderen eine andere Art. Die Folge ist, dass jeder Stamm einen allein auf ihn selber abgestimmten Immunkörper liefert und auf andere Stämme eine weit geringere oder gar keine Wirkung ausübt. Für die Immunisierung müssen sorgfältig solche Stämme ausgewählt werden, welche auf Grund von Vorversuchen ein möglichst hohes Bindungsvermögen für Ambozeptoren besitzen.

Entsprechend diesen Thatsachen werden im Frankfurter Institut die Prüfungen dieser Sera mit den von den Fabriken gelieferten Bakterienstämmen vorgenommen und garantieren vorläufig nur eine gewisse Wirksamkeit der Sera gegenüber diesen Stämmen, aber nicht für die Praxis.

Die technische Ausführung dieser Serumprüfungen stimmt mit der des Schweinrotlaufserums überein.

Zum Schluss sei noch eines Serums gedacht, welches gegen einen unbekannten Krankheitserreger schützt; es ist das Serum gegen die Rinderpest. Bei dieser Krankheit lebt der Erreger im Blute, denn das Blut ist infektiös.

In dem Blute der Tiere, welche die Krankheit spontan überstanden haben, treten spezifische Stoffe auf, die von Semmer, Theiler, R. Koch, Kolle & Turner studiert wurden. Die Hochtreibung der Immunität bei Rindern bis zu einem solchen Grade, dass das Serum für Schutzimpfungen und Heilzwecke Verwendung finden konnte, gelang Kolle & Turner. Dieses Rinderpestserum findet jetzt die weiteste Anwendung bei der Simultanmethode, die als zuverlässige und billige Immunisierungsmethode überall Eingang gefunden hat.

Von einem immunisierten Rinde lassen sich durch 3 Aderlässe je 5 Liter Blut gewinnen, welche zusammen 6 Liter Serum liefern. Das Serum ist selbstverständlich nicht immer gleichwertig. Der Unterschied im Gehalte an Immunkörpern wird zwar wesentlich vermindert, wenn man das Serum verschiedener Tiere mischt, aber er bleibt doch noch so groß, dass die zur Immunisierung eines gesunden Rindes von 300 kg benötigte Menge (bei der Simultanmethode) zwischen 15 und 25 ccm schwanken kann. Das Gemisch muss deshalb doch noch genauer auf seine Schutzkraft geprüft werden. Es geschieht dies in derselben Weise, wie bei der Immunisierung der Rinder nach der Simultanmethode verfahren wird, also direkt an Rindern, von welchen eine Reihe mit abgestuften Mengen des Serums behandelt werden, während die Infektion die gleiche ist. Zur Infektion dient 1 ccm virulentes Blut von einem geschlachteten kranken Rinde. Für die Berechnung der Serummenge darf das Gewicht des Tieres nicht außer acht gelassen werden. Zu seiner leichten Ermittelung hat Turner folgende Formel angegeben,

$$W = \frac{G^2 . L}{0,142} .$$

W = Gewicht,
L = Länge des Tieres vom letzten Halswirbel bis zum Kreuzbein,
G = Umfang des ganzen Leibes hinter den Schulterblättern.

Einfacher würde man wohl die Formel $W = 7 . G^2 . L$ schreiben.

Die praktische Ausführung einer Serumprüfung gestaltet sich demnach folgendermaßen. Nachdem 12 Rinder behufs Ermittelung ihres Gewichts durchgemessen sind, wird ihnen 1 ccm virulentes Blut auf der einen Seite unter die Haut gespritzt. Auf der anderen Seite bekommen je drei Tiere 15, 20, 25 und 30 ccm auf je 300 kg ihres Gewichts von dem zu prüfenden Serum gleichfalls subkutan. Angenommen, es sterben 2 Tiere mit 15 ccm, während die mit 20 ccm nach einer Erkrankung an Rinderpest davonkommen, so wird 20 als Titer des Serums bezeichnet, denn die Erfahrung hat gelehrt, dass die Tiere mit 25 ccm dann nur einen leichten Anfall durchmachen und die mit 30 ccm meist gar nicht erkranken.

Ein anderes Serum gegen eine Krankheit, deren Erreger auch noch unbekannt ist, ist das von Löffler hergestellte Serum gegen die Maul- und Klauenseuche, über dessen Prüfung Löffler & Uhlenhuth[14] sagen:

»Die Prüfung kann in verschiedener Weise geschehen. Entweder wird eine Anzahl gesunder kräftiger Ferkel von 8—10 kg Gewicht mit steigenden Mengen (pro kg Ferkel berechnet) des Serums behandelt

und mit frischkranken Tieren zusammengebracht, oder aber es werden Gemische einer virulenten Lymphe*) mit steigenden Serummengen Ferkeln eingespritzt, oder endlich, es wird eine bestimmte Dosis Lymphe, welche Kontrolltiere binnen drei Tagen typisch krank macht, einer Reihe von Ferkeln in die Muskulatur des einen Hinterschenkels eingespritzt und in die Muskulatur des anderen Hinterschenkels steigende Dosen des Serums. Widerstehen von den so geprüften Ferkeln diejenigen, welche 0,3 ccm Serum pro kg erhalten haben, der Infektion, so genügt nach den von der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche gemachten praktischen Erfahrungen das Serum für die Bedürfnisse der Praxis.«

Litteratur.

[1] R. Pfeiffer & Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Ztschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893. — R. Pfeiffer, Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Deutsche med. Woch., 1894. — Ders., Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifische baktericide Prozesse. Ztschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894. — Ders., Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Ebd., Bd. 20, 1895. — R. Pfeiffer & Issaeff, Ueber die Spezifizität der Choleraimmunisierung. Deutsche med. Woch., 1894. — Dies., Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Ztschr. f. Hyg., Bd. 17, 1894. — R. Pfeiffer & Kolle, Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper u. im Reagenzglase. Centralbl. f. Bakt., 1896, I. Abt., Nr. 4 u. 5. — Dies., Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896. — R. Pfeiffer & Vagedes, Beiträge zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt., 1896. — [2] Emmerich & Mastbaum, Die Ursache der Immunität u.s.w. Arch. f. Hyg., Bd. 38, 1891. — [3] Lorenz, Schutzimpfungsversuche gegen Schweinerotlauf. Dtsch. Ztschr. f. Tiermed. u.s.w., Bd. 21, 1895. — [4] R. Pfeiffer & E. Friedberger, Ueber das Wesen der Bakterienvirulenz nach Untersuchungen an Choleravibrionen. Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 25. — Dies., Weitere Beiträge zur Theorie der bakteriolytischen Immunität. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 1903. — [5] Voges & Schütz, Ueber Impfungen zum Schutze gegen den Rotlauf der Schweine. Ztschr. f. Hyg., Bd. 28, 1898. — [6] Marx, Die Wertbestimmung des Schweinerotlaufserums. Deutsche tierärztl. Woch., 1901, Nr. 6. — [7] Brieger, Kitasato & Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung. Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892. — [8] W. Kolle, Berichte über die Wertbestimmung des Pariser Pestserums. Erster Bericht. Klin. Jahrb., 1902. — W. Kolle & E. Martini, Dasselbe. Zweiter Bericht. Ebd. — Dies., Ueber die Pest. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 1—4. — E. Martini, Ueber die Wirkung des Pestserums. Klin. Jahrb., 1902. — [9] W. Kolle & R. Otto, Untersuchungen über die Pestimmunität. Ztschr. f. Hyg., Bd. 45, 1903. — [10] M. Neisser & F. Wechsberg, Ueber die Wirkungsart baktericider Sera. Münch. med. Woch., 1901, Nr. 18. — [11] Sobernheim, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der aktiven und passiven Immunität. Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897. — Ders., Untersuchungen über die Wirksamkeit des Milzbrandserums. Berl. klin. Woch., 1897. — [12] R. Koch, Reiseberichte über Rinderpest u.s.w. Berlin 1898. — [13] W. Kolle & G. Turner, Ueber Schutzimpfungen u. Heilserum bei Rinderpest. Ztschr. f. Hyg., Bd. 29, 1898. — [14] Löffler & Uhlenhuth, Ueber die Schutzimpfungen gegen die Maul- und Klauenseuche, im Besonderen über die praktische Anwendung eines Schutzserums u.s.w. Berl. tierärztl. Woch., 1900, Nr. 52. — [15] Denys & van de Velde, Compt. rend. soc. biol., 1897. — [16] Aronson, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 17. Sitzung des Vereins f. inn. Med. — [17] Tavel, Ueber die Wirkung des Antistreptokokkenserums. Klin.-therap. Woch., 1902, 28—33. — [18] Moser, Ueber die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachantistreptokokkenserum. Jahrb. f. Kinderkr., Bd. 57, 1 u. 2. — [19] Menzer, Das Antistreptokokkenserum und seine Anwendung beim Menschen. Münch. med. Woch., 1903, 25 u. 26. — [20] Wassermann & Ostertag, Ueber Immunisierungsversuche gegen Schweineseuchebakterien. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 13. — [21] Wassermann, Experimentelle Beiträge zur aktiven Immunisierung des Menschen. R. Kochs Festschrift, Jena 1903.

---

*) Die Lymphe wird aus den Bläschen kranker Tiere gewonnen. Ein Tier liefert günstigen Falles einige Kubikcentimenter Lymphe.

XI.

Ueber spezifische Niederschläge.

(Präzipitine.)

Von

R. Kraus

in Wien.

Geschichtliches.

In der Arbeit »Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera, Typhus, Pestbouillonkulturen erzeugt durch homologes Serum« habe ich im Jahre 1897 den Nachweis erbracht, dass Immunserum in Filtraten der Bakterienkulturen Niederschläge erzeugt. Diese Niederschläge traten nur dann auf, wenn ein homologes Immunserum mit dem Filtrate der zugehörigen Bakterienkultur zusammengebracht wurde. So konnten beispielsweise mit Choleraimmunserum in Cholerakulturfiltraten, mit Typhusserum in Filtraten aus Typhuskulturen u. s. w. Niederschläge hervorgerufen werden. Wurde aber statt der homologen Sera mit homologen Filtraten ein anderes Serum, beispielsweise Typhusserum mit Cholerafiltraten gemischt, oder statt eines Immunserums normales Serum, traten niemals Niederschläge auf. Nachdem noch weiter gezeigt werden konnte, dass Filtrate nicht aller Bakterienkulturen selbst mit homologem Serum (Filtrate der Diphtheriebouillonkulturen mit Diphtherieantitoxin) Niederschläge liefern, war es klar, dass wir es hier mit Niederschlägen ganz eigener Art zu thun hatten. Ich nannte diese Niederschläge auch deshalb »spezifische Niederschläge« (Präzipitate).

Durch diese Untersuchungen wurde festgestellt, dass nach Immunisierung mit bestimmten Bakterien im Organismus neben den damals bereits gekannten Antitoxinen Behrings, Pfeiffers Bakteriolysinen und den Agglutininen von Gruber und Durham noch andere spezifische Immunkörper produziert werden: Körper, die wegen der ihnen innewohnenden Eigenschaft »spezifische Niederschläge« zu erzeugen, den Namen »Präzipitine« erhielten.

Die folgenden Jahre zeigten dann, dass dieser Reaktion eine allgemeine Bedeutung zukomme. Dass die durch Immunstoffe hervorgerufene Agglutination oder Lyse nicht bloß auf Bakterien beschränkt ist, sondern einen speziellen Fall einer auch auf tierische Zellen sich beziehenden, allgemein geltenden biologischen Reaktion bilde, war bereits bekannt, als Tchistowitch, Bordet auch für die von mir gefundene Reaktion Aehnliches zeigen konnten. Im Jahre 1899 haben Tchistowitch, Bordet dieser Reaktion eine allgemeinere Geltung verschafft, indem sie zeigten, dass Sera, gewonnen mit tierischem Serum, mit

Milch, in diesen zur Immunisierung verwendeten Flüssigkeiten Niederschläge zu erzeugen imstande sind*).

In der Folge stellte es sich noch durch die Untersuchungen von Myers, Nolf, Jacoby, Kowarski u. a. heraus, dass nicht bloß dem tierischen Serum die Eigenschaft zukomme, Präzipitine (Zoopräzipitine) zu erzeugen, sondern dass auch die aus Serum gewonnenen Eiweißkörper wie das Globulin, dass weiter Substanzen pflanzlichen Ursprungs (Ricin, Albumosen aus Mehl) imstande sind, die Produktion von Präzipitin (Phytopräzipitine) anzuregen. Durch all diese Arbeiten hat die Reaktion zwar eine allgemeinere Fassung angenommen, mehr aber als eine theoretische Bedeutung konnte ihr damals nicht zugesprochen werden.

Durch meine erste Arbeit war bereits der volle Beweis der strengen Spezifizität dieser Reaktion erbracht worden. Diese für Bakterien festgestellte Spezifizität der Präzipitine haben dann Fish, Wassermann, Morgenroth auch auf andere Präzipitine ausgedehnt, indem sie nachweisen konnten, dass man mittels der Präzipitine Kuhmilch von der der Ziegen und Frauen unterscheiden könne.

Aber erst durch die Arbeiten von Wassermann, Uhlenhuth ist diese Reaktion auf ihren differentialdiagnostischen Wert zur Unterscheidung von Eiweißkörpern menschlichen und tierischen Ursprungs des näheren studiert worden und konnte auf Grund dieser Untersuchungen als Methode zum Nachweis der menschlichen oder tierischen Abstammung in die forensische Medizin eingeführt werden.

Die Spezifizität der Reaktion, die sie vor den chemischen Reaktionen bevorzugt, ließ es erwarten, dass sie noch weitere Fragen der praktischen und theoretischen Medizin zu lösen imstande sein dürfte.

In der That konnte ich zunächst zeigen, dass dieser Reaktion eine ebensolche Bedeutung in der Diagnostik der Bakterien zukomme wie der Agglutination.

Die Hygiene dürfte insofern diese Reaktion verwerten, als sie sich nach den Untersuchungen von Wassermann, Uhlenhuth u. a. dazu eignet, Fleisch, Milch bestimmter Tierarten zu erkennen, und, wie Kowarski, Schütze zeigen konnten, eiweißartige Substanzen pflanzlichen Ursprungs von tierischen zu unterscheiden. Wieweit die Physiologie und Pathologie diese Reaktion sich zu nutze machen dürfte, lässt sich derzeit nicht abschätzen, jedenfalls haben aber bereits die Untersuchungen von M. Ascoli gelehrt, dass sich diese Reaktion zum Studium gewisser Fragen betreffs der Eiweißresorption eignet, die die heutige Chemie nicht zu lösen imstande ist. Der Versuch von Nuttall, welcher ein biologisches System der Tiere auf Grund der Präzipitation aufzustellen bemüht ist, zeigt, dass auch in Gebieten, die abseits von der Medizin liegen, diese Reaktion zur Lösung weiterer Probleme berufen zu sein scheint.

In den folgenden Kapiteln will ich es versuchen, zunächst die Präzipitation unter einem gemeinschaftlichen Gesichtspunkt zu besprechen. Es sollen die an der Reaktion beteiligten Körper, Präzipitin und präzipitinogene Substanz behandelt werden. Die Natur der Körper, Bau, die quantitativen Verhältnisse, Hemmung der Reaktion u. s. w., dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse angepasst, sollen eine ausführliche Erörterung erfahren. Der spezielle Teil wird hauptsächlich die praktische Verwertbarkeit der Reaktion in die Besprechung einbeziehen.

Zur Nomenklatur: Die anfangs aufgestellte Benennung der an der

*) Dass den spezifischen Niederschlägen eine allgemeine Geltung zukommen dürfte, war mir bereits vor dem Erscheinen der Arbeiten von Bordet, Tchistowitch klar. Ich habe auch aus diesem Grunde zuerst mit Hrn. Dr. H. Winterberg, später mit Hrn. Dr. E. P. Pick die Immunisierung mit Eiweiß durchführen wollen.

Reaktion beteiligten Körper hat sich später als nicht ganz zutreffend erwiesen. Ch. Nicolle nannte die Substanz der Bakterien »substance agglutinable«, indem er annahm, dass sie die passiv beteiligte Komponente sei, im Gegensatz zu der aktiven, im Serum befindlichen, die er »substance agglutinante« nannte. Auch wir nahmen Aehnliches in unseren Arbeiten an, bezeichneten die Substanz der Filtrate als präzipitierbare, die des Serums als präzipitierende. Nachdem Pick zeigen konnte, dass das Bakterienpräzipitat zum großen Teil aus Eiweiß besteht, dieses aber bei Verwendung fast eiweißfreier Bakterienfiltrate nur aus dem Immunserum stammen konnte, war es wahrscheinlich, dass das Bakterienfiltrat das chemisch aktive Agens sein dürfte, und in dem Immunserum die passive Substanz zu suchen sei.

Auch aus den Untersuchungen von Uhlenhuth, Wassermann und Schütze ging hervor, dass das Immunserum zum großen Teil den Niederschlag liefert, da eine 50000fache Blutverdünnung mit dem Immunserum noch typische Niederschläge giebt.

Linossier & Lemoine, Camus, die quantitative Untersuchungen über diese Frage angestellt hatten, sind auch der Anschauung, dass das Immunserum passiv am Niederschlag beteiligt ist. Nach Leblanc ist der Niederschlag aus den an der Reaktion beteiligten beiden Körpern zusammengesetzt, doch findet man ihn auch zum größeren Teil aus Pseudoglobulin des Immunserums bestehend.

Moll konnte zeigen, dass, wenn man aus dem Immunserum durch Ammonsulfat die Globulinfraktion, die die wirksame Substanz enthält, darstellt, und dazu eine Albuminlösung zusetzt, mit der dieses Immunserum gewonnen ist, dass man durch Auswaschen des Präzipitates das ganze zugesetzte Albumin im Filtrat quantitativ nachweisen kann. Der Niederschlag konnte demnach nur aus den Globulinen des Immunserums bestehen. Aus einem Versuch von Schur geht jedoch hervor, dass die Menge des Präzipitats überhaupt eine so geringfügige ist, dass der Verlust an stickstoffhaltiger Substanz, die in den Niederschlag eingeht, ein so minimaler ist, dass er zweifellos innerhalb der Versuchsfehler fällt. Die Angaben Molls waren demnach nach Schur nicht beweiskräftig.

v. Dungern führt einen gemeinschaftlich mit Cohnheim ausgeführten Versuch an, der dafür zu sprechen scheint, dass der zur Immunisierung verwendete Körper, im Sinne unserer früheren Auffassung im Präzipitat nachweisbar ist. Das Octopusplasma, welches zur Erzeugung des Immunserums diente, enthält das Hämocyanin, einen kupferhaltigen Eiweißkörper. Dadurch ist dieses Plasma leicht von einem anderen Eiweißkörper zu unterscheiden. Das Präzipitat erwies sich teilweise aus Hämocyanin (ungefähr der 6. Teil des im Plasma enthaltenen Hämocyanins) bestehend. Moll glaubt allerdings, dass der Farbstoff bei der Niederschlagsbildung mitgerissen wurde, wodurch die Beweiskraft des Versuches eine Einschränkung erfahren würde.

Der größte Teil der Autoren nimmt jetzt an, dass die zur Immunisierung verwendete Substanz das aktive Agens sei. Das passive Reagens ist die Substanz im Immunserum.

Um nichts zu präjudizieren, bezeichne ich die präzipitierbare Substanz als präzipitinogene oder Präzipitinogen. Die früher präzipitierende Substanz nenne ich Präzipitin. Der Niederschlag, der durch Zusammentreten der präzipitinogenen Substanz und des Präzipitins entsteht, ist das Präzipitat*).

---

*) Substance agglutinable (Nicolle) = Koagulin (Pick), präzipitierbare Substanz = präzipitinogene Substanz. Substance agglutinante (Nicolle) = präzipitierende Substanz = Präzipitin.

Ueber Präzipitine.

Wie bereits auseinandergesetzt wurde, hat man unter Präzipitin jene Körper des Blutserums zu verstehen, die mit einer bestimmten präzipitinogenen Substanz unter Bildung eines Niederschlages reagieren.

Solche Körper finden sich schon normalerweise ganz analog den Antitoxinen, Antihämolysinen u. s. w. im Blutserum gesunder Organismen. Wenn auch Bakterienpräzipitine im normalen Serum bisher nicht nachgewiesen werden konnten, so ist es doch zweifellos, dass solche vorhanden sein müssen, da sie sich durch Einwirkung auf Bakterien durch die Agglutination nachweisen lassen. Dass normales Serum die verschiedensten Bakterien mehr oder minder verdünnt zu agglutinieren vermag, ist ja bekannt. Es ist wahrscheinlich, dass nur durch die geringen Mengen (die Agglutininwerte sind ja zumeist sehr niedrig) dieser Körper die Reaktion mit der agglutinogenen Substanz, die wir in Lösung als präzipitinogene kennen, nicht eintritt. Auch andere Präzipitine, wie die Zoopräzipitine, Phytopräzipitine, sind im Serum gesunder Organismen nachzuweisen. In einer Versuchsreihe, die ich vor Jahren anstellte, habe ich normales Serum auf Zoopräzipitine untersucht und gefunden, dass Sera zweier Tierarten zusammengebracht, nach einer gewissen Zeit Niederschläge erzeugen. (Ich habe diese Beobachtungen mikroskopisch im hohlen Objektträger angestellt und möchte nur bemerken, dass hier nur bei ausreichenden Kontrollen die Untersuchungen brauchbare Resultate geben. Man findet vielfach, dass im frischen Serum gesunder Menschen und Tiere nach einer gewissen Zeit bei 37° mikroskopisch Präzipitate auftreten, die von den durch Mischen der Sera entstandenen nicht zu unterscheiden sind.) So gab beispielsweise Taubenserum mit Hühnerserum 1 einen Niederschlag, nicht mit Hühnerserum 2, nicht mit Kaninchen-, Meerschweinchen-, Ziegen-, Hundeserum. Normales Ziegenserum gab mit Kaninchen-, Hundeserum nach 2 Stunden bei 37° einen Niederschlag, nicht mit Meerschweinchen-, Hühnerserum. Man sieht daraus, dass normale Sera bestimmter Tierarten mit solchen anderer Tierarten Niederschläge geben, die man wohl auf Präzipitine zurückführen darf. Aehnliche Beobachtungen über Heteropräzipitine führen Obermayer & Pick, Ascoli, Noguchi an.

In der Arbeit »Zur Theorie der Agglutination« habe ich Versuche angeführt, aus welchen hervorgeht, dass normales Serum bestimmter Tierarten auch mit Ricinlösungen Niederschläge giebt. Eine gleiche Beobachtung führt Jacoby an. In einer in Metschnikoffs Laboratorium ausgeführten Arbeit konnte ich und Levaditi zeigen, dass aus normalen Organen gesunder Tiere sich mit Kochsalzlösung Substanzen extrahieren lassen, die mit Eiereiweiß oder Ziegenserum Niederschläge erzeugen. Das Serum solcher Tiere war nicht imstande, fällend zu wirken.

Wir müssen nach alledem, was wir über die anderen Antikörper wissen, annehmen, dass die Präzipitine, die sich künstlich durch Injektion mit präzipitogenen Substanzen im Organismus erzeugen lassen, auch unter physiologischen Bedingungen teils frei, teils in den Organen (sessil) nachzuweisen sein dürften.

Ueber die Natur der physiologischen Präzipitine wissen wir nichts, da darüber keine Untersuchungen vorliegen. Nach unseren Versuchen

und solchen, die Ascoli anführt, ist anzunehmen, dass im normalen Serum nicht ein einziges Präzipitin, sondern eine ganze Reihe von Präzipitinen sein dürften. Wenn auch keine diesbezüglichen Bindungsversuche vorliegen, so ist in Analogie mit den anderen Antikörpern (Agglutinine, Hämolysine u. s. w.) wahrscheinlich, dass die einzelnen Präzipitine nur auf Sera bestimmter Tierarten wirken, dass sie demnach ebenso spezifisch sind, wie die künstlich erzeugten Präzipitine.

Wladimiroff konnte zeigen, dass im Verlaufe des Rotzes bei Pferden spezifische Bakterienpräzipitine auftreten, die im Serum normaler Pferde nicht nachweisbar sind. Auch scheinen die Versuche Fickers, soweit man aus der kurzen Mitteilung schließen kann, dafür zu sprechen, dass sich auch die im Verlaufe des Typhus auftretenden Agglutinine durch eine besondere Versuchsanordnung als Präzipitine zum Ausdruck bringen lassen. Es ist auch wahrscheinlich, dass es gelingen dürfte, bei allen Infektionskrankheiten, bei welchen der Organismus mit Agglutininbildung reagiert, durch daraufhin gerichtete Versuche Bakterienpräzipitine nachzuweisen.

Neben den unter normalen Verhältnissen im Blute vorkommenden Präzipitinen und solchen, die im kranken Organismus entstehen, kennen wir noch die künstlich erzeugten Präzipitine*). Die meisten Arbeiten, die uns irgendwie Aufschluss über diese Körper brachten, haben gerade diese Präzipitine als Studienobjekt benutzt. Trotz der vielen darauf gerichteten Untersuchungen ist über die Natur der Präzipitine ebenso wie über die der anderen Antikörper nichts Bestimmtes bekannt. Die bereits von Tizzoni, Belfanti, Brieger und Ehrlich für die Darstellung der Antitoxine angewandten Fällungsmethoden wurden auch hier versucht um einigen Aufschluss über diese Körper zu bekommen. Sowohl die Bakterienpräzipitine, als auch die anderen für Serum, Milch, Eiklar, Ricin lassen sich nach den Untersuchungen von Pick, Müller, Oppenheimer & Michaelis, Obermeyer & Pick, Löwenstein, Jacoby, Umber, Landsteiner & Calvo mittelst fraktionierter Fällung mit gesättigter Ammonsulfatlösung nach dem Verfahren von Hofmeister ausfällen und sind mit dem Euglobulin aussalzbar. Nur Leblanc giebt an, dass das Präzipitin für Rinderserum vom Kaninchen gewonnen in der Pseudoglobulinfraktion sich befinden soll.

Die weiteren Versuche, die darauf hinausgingen das Präzipitin vom Eiweiß zu befreien, sind gescheitert. Es hat sich nämlich gezeigt, dass Veränderungen des Eiweißkörpers selbst auch schon die Präzipitine ändern. Nachdem aber ohne eine Veränderung der genuinen Eiweißkörper eine eventuelle Isolierung bisher nicht möglich war, erscheint es wahrscheinlich, dass Präzipitine Eiweißkörper sein dürften. Alle Substanzen, die Eiweißkörper zu verändern imstande sind, wie Säuren, Alkalien, Harnstoff, Formaldehyd u. s. w., haben nach Pick auf Bakterienpräzipitine schädigend gewirkt, so zwar, dass nach einer längeren Einwirkung die Fällbarkeit zerstört war. Pepsinsalzsäure, Trypsin vermochte nach den Untersuchungen von Pick Bakterienpräzipitin, nach Oppenheimer & Michaelis Serumpräzipitine zu zerstören. Die

---

*) Die vielfach gebrauchte Ausdrucksweise »Immunisierung mit Eiweiß« hat F. Hamburger durch besondere Versuche zu rechtfertigen versucht. Nachdem jedoch in letzter Zeit Oppenheimer die Beweisführung Hamburgers in Frage stellt, wird im folgenden von dieser Ausdrucksweise abgesehen.

Angaben der Autoren über die Resistenz verschiedener Präzipitine gegenüber der Pepsin- und Trypsineinwirkung lauten verschieden (LEBLANC, ROSTOSKI). Diese Differenz der Resultate dürfte wohl damit zusammenhängen, dass in verschiedenen Seris die verschiedenen Präzipitine ungleiches Verhalten gegenüber der Pepsin- und Trypsinverdauung aufzuweisen haben.

OPPENHEIMER & MICHAELIS, die bereits die Arbeiten über Präzipitoïde (KRAUS & v. PIRQUET, MÜLLER, EISENBERG) kannten, haben bei ihren Untersuchungen über Präzipitine auch noch darauf Rücksicht genommen, ob bloß die fällende oder auch die bindende Gruppe durch physikalisch-chemische Eingriffe zerstört werde. Trypsin und Pepsinsalzsäure zerstören nach ihren Untersuchungen vollständig das Präzipitin.

Dass höhere Temperaturen Präzipitine schädigen, hatten TCHISTOWITCH, MYERS für Serum und Eiweißpräzipitine, PICK dann für Bakterienpräzipitine gezeigt. Diese Autoren nahmen an, dass Temperaturen über 60° die Präzipitine vollständig zerstören. PICK führt diese Thatsache auch als Argument gegen die Identität der Präzipitine mit den Bakterienagglutininen an, da diese bei 60° nicht zerstört werden sollen. In unserer Arbeit »Weitere Untersuchungen über spezifische Niederschläge« (KRAUS & v. PIRQUET) konnten wir zeigen, dass das Bakterienpräzipitin bei 58—60°*) bloß die fällenden Eigenschaften verlieren. Bei der Analyse dieser Thatsache, auf die wir bei der Besprechung der spezifischen Hemmung noch zurückkommen werden, konnte festgestellt werden, dass die Bakterienpräzipitine nach Verlust der fällenden Gruppe noch eine weitere Funktion beibehalten, nämlich die der Bindung. Diese von uns zuerst ermittelte Thatsache, dass das Bakterienpräzipitin aus einer labileren Gruppe der fällenden und der stabileren der bindenden besteht, wurde auch für die anderen Präzipitine als zutreffend gefunden**). MÜLLER konnte finden, dass das Laktoserum, EISENBERG, OPPENHEIMER & MICHAELIS, dass das Serum und Eiweißpräzipitin sich ebenso verhalten wie Bakterienpräzipitine. Höhere Temperaturen (70°) wirken nicht zerstörend, sondern bloß modifizierend, indem das Laktoserum oder Serumpräzipitin seine präzipitierende Eigenschaft verliert, die spezifisch bindende Fähigkeit behält. Dass auch Temperaturen über 70° die präzipitierende Fähigkeit des Körpers unter bestimmten Bedingungen nicht beeinträchtigen müssen, zeigte EISENBERG. Bereits BUCHNER hat nachgewiesen, dass Fermente, Toxine und Alexine, wenn sie bei niederen Temperaturen getrocknet, hohen Temperaturen (100°) ausgesetzt werden, diese schadlos vertragen. EISENBERG fand, dass die getrockneten durch Fällung mit Ammonsulfat gewonnenen Präzipitine ein halbstündiges Erhitzen auf 100° vertragen, während 130 bis 135° zerstörend gewirkt haben. Diese Erscheinung geht Hand in Hand mit der Denaturierung der Eiweißkörper. Es wurde ja bereits darauf hingewiesen, dass die Aenderung des Eiweißkörpers eine Aenderung oder Zerstörung des Präzipitins bedinge. Ob der besprochene biologische Abbau des Präzipitins (60—70°) mit irgend einer Aenderung der Eiweißkörper

---

*) Durch weitere Untersuchungen konnte ich in Gemeinschaft mit JOACHIM zeigen, dass das Bakterienpräzipitin nicht einheitlich ist, sondern, wie sich aus dem weiteren ergeben wird, sowie das Bakterienagglutinin aus einem thermolabilen und einem thermostabilen Präzipitin besteht.

**) Hr. Prof. PALTAUF hat über diese Versuche bereits in der Diskussion zum Vortrage GRUBERS berichtet (Wiener klin. Woch., 1901, S. 1217; Offic. Prot. der k. k. Ges. der Aerzte in Wien, 29. Nov. 1901).

(Englobuline) einhergeht, ist derzeit nicht zu sagen, da keine diesbezüglichen Versuche vorliegen. Im trockenen Zustande vertragen, wie gesagt, die Eiweißkörper die Erhitzung auf 100—130°, ohne denaturiert zu werden. Mit der Denaturierung (über 130°) erfolgt auch die Zerstörung des Präzipitins, wie eben Eisenberg gezeigt hat.

Ebenso wie auf die anderen Antikörper äußere Einflüsse schädigend einwirken, so lässt sich auch für die Präzipitine ein derartiger schädigender Einfluss nachweisen. Kraus & v. Pirquet konnten nachweisen, dass ein Bakterienpräzipitin zunächst bei Zimmertemperatur teilweise in Präzipitoïd umgewandelt wurde. In einem späteren Zeitraume hatte dasselbe Serum die Eigenschaft der Hemmung eingebüßt und hat sich auch als weniger wirksam erwiesen. Aus diesem Versuche haben wir damals geschlossen, dass der Abbau des Präzipitins durch äußere Einflüsse successive erfolgen könne, indem dem Serum zunächst die fällende Gruppe verloren geht, später auch die bindende. Zum Ausdruck gelangt dieser Abbau zunächst durch die Erscheinung der Niederschlagshemmung, wenn die fällende Gruppe eines sich zersetzenden Serums verloren gegangen war. Ist auch die bindende Gruppe zerstört, so findet man bloß ein Zurückgehen des Gesamtwertes, indem nunmehr erst größere Serummengen fällend wirken. Analoge Beobachtungen konnten seither bei Agglutininen Schwoner, Volk & de Waele, Lipstein machen und einen ähnlichen successiven Abbau nachweisen. Eine weitere Beobachtung in der eben erörterten Richtung konnten Kraus & Joachim machen. Für Bakterienpräzipitine, die nach unseren Untersuchungen sicher aus zwei Präzipitinen bestehen, konnten wir außerdem es wahrscheinlich machen, dass bei einem spontanen Abbau zunächst das thermolabile Präzipitin seine fällende Gruppe verliert, wobei das thermostabilere Präzipitin intakt bleibt.

Am Schlusse unserer Betrachtungen über die Natur und Eigenschaften der Präzipitine angelangt, sehen wir, dass uns die Natur dieser Körper ebenso dunkel ist wie die der anderen Antikörper*). Es ist bisher nicht gelungen, diese Körper frei von Eiweißkörpern darzustellen. Es tritt zwar, wie Moll zeigen konnte, nach Injektion von Pferdeserum bei Kaninchen eine Globulinvermehrung im Blutserum auf, die Hand in Hand geht mit dem Auftreten der Präzipitine in demselben. Ob aber die so entstandenen Globuline andere sind, als die normalen, und ob gerade diese das Präzipitin enthalten, sind Fragen, die erst weitere Arbeiten lösen müssen. Thatsache ist, dass eine Denaturierung der Eiweißkörper im chemischen Sinne eine gleichzeitige Aenderung der Präzipitine zur Folge hat.

Wenn wir auch nicht imstande sind, bisher über die chemische Natur dieser Körper etwas Sicheres auszusagen, so haben wir doch durch unsere Untersuchungen, Kraus & v. Pirquet und diejenigen von Müller, Eisenberg, Michaelis und Oppenheimer einen Einblick in die biologische Konstitution dieser Körper gewonnen. Bei der Besprechung des Einflusses erhöhter Temperaturen hat sich nämlich gezeigt, dass die Präzipitine derart verändert werden können, dass sie von dem intakten Präzipitinogen nicht mehr gefällt werden, trotzdem aber dieses verbrauchen. Es musste danach nur das Fällungsvermögen eine Aenderung

---

*) Nach Beljaeff bewegen sich die physikalischen Konstanten (Gefrierpunkterniedrigung, spez. Gewicht u. s. w.) in denjenigen Grenzen, welche für die normalen Sera charakteristisch sind.

erfahren haben, die spezifische Funktion der Bindung des Präzipitins ist erhalten geblieben. Nachdem auch noch durch andere Einflüsse ein derartiger Abbau konstatiert werden konnte, lag der Gedanke nahe, diese Thatsache in Analogie zu bringen mit anderen bereits bekannten aus der Immunitätslehre. Wir nehmen jetzt an, dass die Präzipitine komplex konstituiert sind und zwar aus zwei Gruppen, der fällenden und der bindenden bestehen. Ein Unterschied gegenüber den komplexen Hämolysinen besteht aber darin, dass eine Aktivierung der Präzipitine durch frisches Serum bisher nicht gelungen ist. Derartige Versuche, inaktive Bakterienpräzipitine (Präzipitoïde) mit frischem Serum zu aktivieren, habe ich ohne Resultat angestellt. Michaelis, Eisenberg ist es auch nicht gelungen, ein inaktiviertes Serumpräzipitin zu aktivieren. Wir werden demnach diese Körper ganz analog, wie es Eisenberg & Volk für die Agglutinine nachgewiesen hatten, als komplex gebaut auffassen, aus einer thermolabilen, der fällenden, und einer thermostabilen, der bindenden, Gruppe bestehend und im Sinne Ehrlichs in die Kategorie derjenigen Körper einreihen, die als Rezeptoren II. Ordnung bezeichnet werden. Durch den Wegfall der fällenden Gruppe kommt der bindenden, dem Präzipitoïd eine erhöhte Affinität zu der präzipitinogenen Substanz zu, wodurch spezifische Hemmungen der Reaktion zustande kommen, deren Besprechung einem weiteren Kapitel vorbehalten bleibt.

Ueber die Bildungsstätte der Präzipitine, über die Art der Entstehung, liegen Arbeiten von v. Dungern, Rostoski, Kraus & Levaditi vor. Soweit die Untersuchungen v. Dungerns darüber Aufschluss gebracht haben, soll hier in Kürze mitgeteilt werden. Ob bestimmte Organe an der Präzipitinbildung beteiligt sind, konnte v. Dungern nicht nachweisen. Interessant ist der Versuch, den v. Dungern über lokale Antikörperbildung anführt. Danach ist mit Sicherheit anzunehmen, dass der im Humor aqueus nach intraokulärer Vorbehandlung eines Kaninchens mit Majaplasma gefundene Antikörper von den Zellen der vorderen Augenkammer geliefert worden ist, da das Blut zu dieser Zeit frei von Präzipitin war. Dieser Versuch reiht sich an die bekannten Versuche Römers über lokale Antiabrinbildung an. Dass Leukocyten mit der Präzipitinbildung in Zusammenhang zu bringen sein dürften, wie es Buchner und in letzter Zeit Moll anzunehmen geneigt waren, konnte Kraus & Levaditi in Metschnikoffs Laboratorium nachweisen. Aus der vorläufigen Mitteilung geht hervor, dass Leukocyten imstande sind Präzipitinogen aufzunehmen und Präzipitin zu bilden. Es gelang bei Kaninchen, denen Pferdeserum intraperitoneal einverleibt wurde, nach einer bestimmten Zeit im Netz, welches stark leukocytenhaltig ist, spezifisches Präzipitin nachzuweisen. Zur selben Zeit konnte weder im Blutserum noch in anderen Organen dieser Tiere spezifisches Präzipitin nachgewiesen werden. Nachdem noch zahlreiche Kontrollversuche zeigten, dass im normalen Netz für Pferdeserum kein Präzipitin nachzuweisen war, dieses auch keine oder sehr spärliche Leukocyten enthielt, war der Schluss berechtigt, dass die Leukocyten der injizierten Tiere Präzipitin produzieren. Durch diese Versuche sind auch die Resultate v. Dungerns und Römers über lokale Antikörperbildung in ein anderes Licht gesetzt. Danach ist auch wahrscheinlich, dass hier die Leukocyten die Bildungsstätte der Antikörper waren.

Dass Präzipitine im Verlaufe gewisser Infektionskrankheiten entstehen dürften, ist bereits erwähnt worden, in welcher Zeit sie zuerst im Blute auftreten, in welcher Menge, wie lange sie nachweisbar sind, darüber liegen keine Untersuchungen vor. Wohl sind wir über alle diese Fragen in Bezug auf Agglutinine unterrichtet, und es ist anzunehmen, dass unter günstigen Versuchsbedingungen diese Thatsachen auch auf die Bakterienpräzipitine auszudehnen sein werden.

Die künstlich erzeugten Präzipitine werden durch Vorbehandlung verschiedener Tiere mit präzipitinogener Substanz gewonnen. Welche Art der Einverleibung zu diesem Zwecke die beste ist, wird später erörtert werden, da diese Frage mit der nach dem Schicksale der präzipitinogenen Substanz verknüpft ist. Bemerkt sei hier nur, dass man sowohl durch subkutane, als intraperitoneale, intravenöse Injektion der präzipitinogenen Substanzen Präzipitine bei verschiedenen Tieren erzeugen kann. Interessant ist die Beobachtung von Obermayer & Pick, wonach ca. 0,02 g Eiweiß im Laufe eines Monates injiziert imstande sind, Präzipitin hervorzurufen. Schur konnte sogar mit 0,004 g Eiweiß Präzipitine erzeugen.

Versuche, die uns einen Einblick gewähren würden über das zeitliche Auftreten der Präzipitine in der Blutbahn des vorbehandelten Tieres, wie sie von Brieger & Ehrlich, Pfeiffer & Marx, Wassermann, Salomonsen & Madsen für Antitoxine und Antikörper angestellt wurden, sind bisher nur von Rostoski und v. Dungern ausgeführt worden. v. Dungern zeigt, dass sich für die Präzipitine ein gleiches Verhalten konstatieren lässt, wie für die anderen Immunkörper. Nach Injektion der präzipitinogenen Substanz tritt erst nach einer gewissen Zeit ($4^1/_2$ bis $5^1/_2$ Tage) im Blute des Tieres das neugebildete Präzipitin auf. Das Präzipitin hat zwei Tage später, nachdem es im Blute nachweisbar ist, die höchste Stärke erreicht, hält sich entweder auf dieser Höhe der Konzentration oder erfährt eine gewisse Abnahme an Stärke. Dieser Wert hält eine Zeitlang an, bis wieder dann ein plötzlicher oder langsamer Abfall erfolgt. Aehnliche Beobachtungen macht Rostoski in seiner Arbeit »Zur Kenntnis der Präzipitine«. Bei bereits vorbehandelten Kaninchen konnte v. Dungern andere Verhältnisse beobachten. Wenn man Kaninchen, die schon Präzipitine im Blute haben, neuerlich intravenös mit Majaplasma injiziert, so erfolgt sofort ein rascher Abfall des Präzipitingehaltes, so dass eine halbe Stunde später entweder sehr wenig oder kein Präzipitin nachweisbar ist. Nach einigen Tagen tritt aber wieder im Blute Präzipitin auf und zwar in viel höheren Werten als das Präzipitin vor der letzten Injektion. — Dass sich nicht jede Tierart zur Produktion von Präzipitin als geeignet erweist, wird uns nicht wundernehmen, da wir derlei Thatsachen von den anderen Antikörpern her bereits kennen. Bordet konnte beispielsweise keine Präzipitine von Meerschweinchen für Kaninchenserum, Nolf von Tauben für Hühnerserum bekommen. Dass auch beim Menschen Präzipitine nach Injektion von präzipitinogener Substanz entstehen, konnten Hamburger & Moro nachweisen. v. Dungern hat die Bildung von Präzipitinen bei Kaltblütlern studiert, indem er Oktopoden (Eledone moschata), Gastropoden (Aplysia depilans) und Haifische (Scyllium canicula) zu seinen Versuchen verwendete. Nach Injektion von Majaplasma, welches bei Kaninchen Präzipitine hervorruft, konnte bei keiner der angeführten Tierarten ein Präzipitin nachgewiesen werden*). Ob diese Tiere nicht etwa auf ein

*) Noguchi konnte von Kaltblütern Agglutinine und Präzipitine gewinnen.

Serum einer weniger verwandten Tierart (Säugetierserum) ein Präzipitin liefern würden, ist nicht entschieden, wohl aber nach den vorliegenden Thatsachen denkbar. Affen liefern beispielsweise nach Injektionen von Menschenserum kein brauchbares Menschenpräzipitin; Schafe, welche mit Ziegenserum behandelt werden, kein Ziegenpräzipitin. Es zeigt sich demnach, dass nach Behandlung einer Tierart mit einem Serum einer sehr nahe verwandten Tierart kein oder nur geringwertiges Präzipitin produziert wird. Ob diese Thatsache eine allgemeine Giltigkeit hat, lässt sich aus den spärlich vorliegenden Versuchen nicht ableiten. Nach den bekannten Versuchen von EHRLICH & MORGENROTH über Isolysine wäre es wohl möglich, dass, wenn man das Serum nicht bloß auf ein Serum, sondern auf Sera verschiedener Individuen derselben Art prüfen würde, man ähnlichen Verhältnissen, wie sie EHRLICH & MORGENROTH verzeichnen, begegnen würde. SCHÜTZE fand dementsprechend, dass ein Kaninchenserum von Kaninchen, welches mit Kaninchenserum vorbehandelt wurde, Isopräzipitine enthielt. Allerdings gaben nur 2 Sera von 32 untersuchten ein Präzipitat. (Dass in menschlichem und tierischem normalem Blutserum echte Autopräzipitine vorkommen hat ASCOLI gezeigt).

Die Frage, ob durch Vorbehandlung der Tiere mit Präzipitinen ähnlich wie nach Injektion von Immunhämolysinen, Spermotoxinen, Komplementen u. s. w., weitere Gegensubstanzen (Antipräzipitine) erzeugt werden können, ist durch die Untersuchungen von KRAUS & EISENBERG, SCHÜTZE entschieden worden. KRAUS & EISENBERG haben zunächst nachgewiesen, dass man mit Bakterienagglutininen (Typhusagglutinin) keine Antiagglutinine hervorrufen könne. Nachdem durch die Untersuchungen von KRAUS & v. PIRQUET, KRAUS & JOACHIM die innigen Beziehungen der Bakterienagglutinine und Bakterienpräzipitine erwiesen sind, dürften die von uns für Bakterienagglutinine ermittelten Thatsachen auch für Bakterienpräzipitine Geltung haben. Danach kann aus den früheren Versuchen wohl geschlossen werden, dass man mit Bakterienpräzipitinen kein Antipräzipitin im Organismus hervorrufen könne. Ein positives Resultat konnte demgegenüber erhoben werden, wenn man zur Injektion Milchpräzipitin benutzt, wie es KRAUS & EISENBERG gethan haben, oder, wie SCHÜTZE gleichzeitig nachweisen konnte, wenn Serumpräzipitin verwendet wird.

Der Versuch, den KRAUS & EISENBERG ausgeführt haben, gestaltete sich folgendermaßen:

Eine Ziege wird mit Ziegenlaktoserum, welches von Kaninchen gewonnen ist, durch längere Zeit behandelt und deren Serum dann auf antipräzipitierende Fähigkeit geprüft.

0,2 ccm Laktoserum + 2,0, 1,0, 0,5, 0,2 ccm Antilaktoserum 4 Std. bei 37° + 2 ccm 10fach verd. Ziegenmilch nach 12 Std. keine Fällung.

Kontrolle:

0,2 ccm Laktoser. + 2 ccm 10fach verd. Ziegenmilch nach 1 Stunde typ. Fällung.
0,2 » » + 2,0 ccm norm. Ziegenser. u. 4 Std. + 2 ccm 20fach verd. Ziegenmilch typ. Fällung.

Aus diesem Versuche und den Versuchen von SCHÜTZE geht hervor, dass mit Milch oder Serumpräzipitin bei bestimmten Tieren

Antipräzipitine erzeugt werden können, denen die Fähigkeit zukommt die präzipitierende Wirkung des Laktoserum oder des Serumpräzipitins aufzuheben.

Dass Antipräzipitine nicht ohne weiteres nach Behandlung einer beliebigen Tierart mit Präzipitin gewonnen werden, zeigen unsere Versuche und die jüngst ausgeführten von Baumann, wonach die Antipräzipitine nur dann entstehen dürften, wenn das Präzipitin demjenigen Tier injiziert wird, von dem das Präzipitinogen stammt

Ueber Präzipitinogen.

Einleitend wurde im Kapitel über Nomenklatur die Frage diskutiert, welche von den beiden zur Reaktion notwendigen Substanzen wohl die aktive sei. Die Entscheidung dieser Frage würde auch eine Klärung in der Nomenklatur herbeiführen. Da aber zur Zeit eine einheitliche Auffassung darüber nicht vorherrscht, ist es gerechtfertigt die präzipitierbare Substanz der Autoren als Präzipitinogen zu bezeichnen. Unter präzipitinogener Substanz hat man demnach die Körper der Bakterienfiltrate, des Blutserums, der Milch, des Eiklars u. s. w. zu verstehen, welche gewissen Organismen in bestimmter Weise und Menge einverleibt in denselben die Produktion von spezifischen Präzipitinen veranlassen und außerdem die Fähigkeit besitzen mit dem spezifischen Präzipitin spezifische Niederschläge (Präzipitat) zu bilden. Die präzipitinogene Substanz lässt sich sowohl bei Bakterien, als auch bei Tieren und Pflanzen nachweisen.

Die präzipitinogene Substanz bakteriellen Ursprungs gewinnt man am einfachsten so, dass man wässerige Extrakte aus Agarkulturen oder mehrtägige Bouillonkulturen durch Bakterienfilter*) filtriert. Die bakterienfreien Filtrate enthalten die präzipitinogene Substanz, die sich mittelst eines spezifischen Immunserums nachweisen lässt. Außerdem kann man das Präzipitinogen nach Winterberg, Pick mit Alkohol ausfällen.

Versetzt man nach Pick eine bestimmte Menge eines Bouillonfiltrates mit dem 6 fachen Volumen 95 proz. Alkohols, bringt den entstandenen Niederschlag auf ein Filter, presst gut ab und trocknet bei Zimmertemperatur, so gewinnt man eine wasserlösliche bräunliche Masse, die das Präzipitinogen enthält. Um eine womöglich reine Substanz zu erhalten, kann man nach Pick die Lösung mit festem Ammonsulfate sättigen. Der entstandene Niederschlag wird abermals in Wasser gelöst und wie früher ausgesalzen, der Niederschlag mit gesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen und nach Abpressen in Wasser gelöst. Aus dieser Lösung wurde durch wiederholten Zusatz von 95 proz. Alkohol in einzelnen Fraktionen das überschüssige Ammonsulfat entfernt und endlich mit großem Ueberschuss von Alkohol ein Körper in geringer Menge ausgefällt, der sich in klebrigen, schleimigen Massen absonderte. Dieser Körper ist wasserlöslich und enthält das Präzipitinogen. Nachdem Pick das Koagulin K (Agarkultur) alkohollöslich fand, verwendet er zu dessen Fällung Bleizucker im Ueberschusse. Der Niederschlag wird mit Wasser so lange gewaschen, bis im Filtrate keine Biuretreaktion mehr

*) Filter (Reichel, Pukall u. s. w.), die bereits einigemal verwendet wurden, lassen diese Körper nicht durch, wie uns eigene darauf gerichtete Versuche Kraus & Joachim) überzeugt hatten.

nachweisbar ist; der gereinigte Niederschlag wurde mit schwacher Sodalösung digeriert, von dem ungelöst gebliebenen Anteil abfiltriert und die so erhaltene opaleszente Lösung im Pergamentschlauch dialysiert. Die wirksame Substanz passierte nur zum geringsten Teil die Membran. Der Schlauchinhalt enthält die wirksame Substanz.

Mittels der von BRIEGER angegebenen Methode lässt sich die präzipitinogene Substanz ebenfalls gewinnen. Dieser Methode haftet jedoch, wie KRAUS & JOACHIM zeigen konnten, der Nachteil an, dass das Präzipitinogen geschädigt wird, indem die Koagulabilität stark vermindert oder sogar vernichtet wird.

Die präzipitinogenen Substanzen bei Tieren (Wirbellosen und Wirbeltieren) sind im Blut, Milch, Organen, im Ei nachweisbar. Aus dem Blute lässt sich die Substanz entweder im Serum oder im Blutplasma gewinnen. OPPENHEIMER & MICHAELIS haben versucht, mittels peptischer oder tryptischer Verdauung die Körper aus dem Serum des Rindes eiweißfrei zu bekommen. Sowohl das Pepsin als auch Trypsin zerstören nach diesen Autoren die wirksame Substanz. Für die präzipitinogene Substanz der Milch fand MÜLLER das gleiche Verhalten. Diesen negativen Resultaten gegenüber seien die Versuche von JACOBY, OBERMAYER & PICK angeführt. OBERMAYER & PICK konnten aus dem Eiklar durch Trypsinverdauung Spaltungsprodukte gewinnen, die kein Eiweiß enthielten und doch noch Immunprodukte (Präzipitin) im Organismus hervorzurufen imstande waren. Durch peptische Spaltung, sowie durch Jodierung nach HOFMEISTER und Nitrierung nach V. FÜRTH, konnten OBERMAYER & PICK kein Präzipitinogen aus Eiklar gewinnen.

Dass auch Pflanzen präzipitinogene Substanzen liefern, haben JACOBY, LÖWENSTEIN, KOWARSKI & SCHÜTZE gezeigt. Bringt man nach JACOBY eine klare Ricinlösung mit einer geringen Quantität Immunserum zusammen, so entsteht eine Trübung, die sich allmählich als ein flockiger Niederschlag absetzt. Aber auch das durch Trypsin gereinigte Ricin, welches keinerlei Eiweißreaktionen mehr zeigt, giebt mit dem Immunserum die typische Fällung. Albumosen aus verschiedenen Mehlsorten (Weizen, Roggen, Gerstenmehl) enthalten nach KOWARSKI auch präzipitinogene Substanzen. — Wir haben gesehen, dass der tierische Organismus physiologischerweise Präzipitinogen enthält. Auch in pathologischen Produkten lassen sich die präzipitinogenen Substanzen nachweisen. LECLAINCHE & VALLÉE, DIEUDONNÉ, MERTENS, ZÜLZER, SCHÜTZE haben in eiweißhaltigem Harne, Pleuraxsudat, Ascites, Hydrocelenflüssigkeit Präzipitinogen nachgewiesen. Nach DIEUDONNÉ dürfte das Präzipitinogen des eiweißhaltigen Harnes aus dem Blute stammen. Ob nicht unter pathologischen Verhältnissen (Krankheiten) Präzipitinogene auftreten, die entweder in quantitativer Beziehung oder auch qualitativer von den physiologischen vorhandenen sich unterscheiden dürften, ist bisher überhaupt noch nicht in Erwägung gezogen worden*).

Betreffs der Natur der präzipitinogenen Substanz lässt sich, trotzdem die Isolierung derselben weiter gediehen ist als die der Präzipitine, Bestimmtes nicht aussagen. Wie bereits angeführt wurde, ist es zuerst

---

*) KRAUS & EISENBERG fanden, dass manchmal Serumpräzipitin, gewonnen von Kaninchen, im normalen Pferdeserum keinen Niederschlag hervorgerufen hat, wohl aber im Immunserum von Pferden, sowohl im antitoxischen als auch im agglutinierenden Serum. Weitere daraufhin gerichtete Versuche sollen zeigen, ob ein Immunserum von einem normalen Serum biologisch zu unterscheiden sein dürfte.

Jacoby gelungen, die präzipitinogene Substanz des Ricin durch Trypsin so weit zu isolieren, dass keinerlei Eiweißreaktionen mehr nachweisbar waren. Pick konnte durch die früher angeführte Methode mittels Alkohol und Ammonsulfatlösung aus Bakterienfiltraten (Bouillonkultur) eine wirksame Substanz darstellen, die keine Biuretreaktion gab wohl aber eine Reaktion nach Millon. Diese so gewonnene Substanz gehört nach Pick, wenn überhaupt, nur den weit abliegenden Eiweißspaltungsprodukten, sicher nicht den Albumosen und wahrscheinlich auch nicht den Peptonen an. Aus Typhus-Agarkulturen (3 Tage alt) konnte Pick durch bloße Extraktion mittels Kochsalzlösung eine Substanz gewinnen, die keine Biuretreaktion gab, zumeist auch keine Millonsche Reaktion. Alkaloïdreagentien, 95proz. Alkohol gaben keine Fällung. Die Reaktion nach Molisch selbst nach Kochen mit verdünnter Salzsäure und die Schwefelbleiprobe lieferten ein negatives Ergebnis. Nach Pick ist die Substanz (Koagulin K) kein Eiweißkörper im gewöhnlichen Sinne, auch nicht Albumose, Pepton oder Nukleoproteïd. Dieser letztere Versuch, in dem es Pick gelungen ist, ohne weitere Eingriffe bloß durch Kochsalzlösung aus den Bakterien die wirksame Substanz eiweißfrei zu gewinnen, spricht wohl dafür, dass diese Substanzen bei Bakterien kein Eiweißkörper im gewöhnlichen Sinne sein dürften. Die Versuche, die präzipitinogenen Substanzen des tierischen Körpers im Blutserum, Milch in ihrer Natur zu erkennen, sind ohne Erfolg geblieben (Oppenheimer & Michaelis, Müller). Ob die von Obermayer & Pick für die präzipitinogene Substanz des Eiklars gefundene Thatsache wohl zu dem von den Autoren gezogenen Schluss berechtigt, ist fraglich*). Obermayer & Pick konnten, wie bereits angeführt wurde, ähnlich wie Jacoby bei Ricin mittelst Trypsinverdauung aus dem Eiklar einen Körper gewinnen, der mit den empfindlichsten Reagentien sich als eiweißfrei erwies, aber doch imstande war Präzipitin zu erzeugen. Oppenheimer, der diese Versuche wiederholt hatte, gelang es nicht mit tryptisch verdautem Eiereiweiß nach intraperitonealer Injektion bei Kaninchen ein Präzipitin zu erzeugen. Auch konnte Oppenheimer mit einem kräftigen Präzipitin in dem verdauten Präparate in wiederholten Versuchen niemals Fällung hervorrufen. Nach Oppenheimer ist sowohl die bindende als auch die fällbare Gruppe des Eiklars vernichtet. Das Eiklar verhält sich demnach wie das Blutserum.

Selbst unter der Voraussetzung, dass der Versuch von Obermayer & Pick richtig ist, kann man die Berechtigung ihrer Annahme, wonach die präzipitinogene Substanz des Eiklars kein Eiweißkörper und nur mechanisch beigemengt sein sollte, nicht anerkennen. Der Versuch von Pick, in dem es ihm gelungen ist, aus den Typhus-Agarkulturen durch Kochsalzlösung ein Präparat zu gewinnen, welches sich als eiweißfrei erwiesen hat, dürfte wohl dafür sprechen, dass die wirksame Substanz kein Eiweißkörper sei. In dem Versuche von Jacoby und Obermayer & Pick wird durch Trypsin das Eiweiß abgebaut, und nur dadurch kann man diese Substanz eiweißfrei gewinnen. Ist nicht die Annahme näherliegend, dass die präzipitinogene Substanz, die man bisher eiweißfrei im Organismus nicht gefunden hat**), dem Eiweiß-

---

*) Obermeyer & Pick nehmen in ihrer jüngst erschienenen Arbeit an, dass die präzipitinogene Substanz mit den Eiweißkörpern in Zusammenhang steht.

**) Landsteiner und v. Eisler konnten mit menschlichem Harn Präzipitine erzeugen. Allerdings fehlt in der Arbeit die Angabe, ob der Harn eiweißfrei war. Nach Calvos Untersuchungen in Leubes Klinik enthält jeder normale Harn Eiweiß.

molekül angehört und nur durch Spaltung desselben mittelst Trypsin frei von Eiweißkörpern gewonnen werden kann. v. DUNGERN meint, dass die Molekülkomplexe, welche die Präzipitinbildung vermitteln, nicht die gleichen sind, wie diejenigen, welche die chemischen Eiweißreaktionen bedingen. Auch ASCOLI giebt dem Versuche von OBERMAYER & PICK eine andere Deutung. ASCOLI meint, dass diese Frage eine große Aehnlichkeit hat mit jener so lang umstrittenen über die Eiweißnatur der Fermente, die durch die Untersuchungen von NENCKI, PEKELHARING einer definitiven Lösung nähergebracht worden ist. »Es sind«, sagt ASCOLI, »gegen die Beweiskräftigkeit der Befunde von OBERMAYER & PICK die identischen Einwände, welche gegen die Argumente, die gegen die Eiweißnatur der Enzyme ins Feld geführt wurden, anzuführen.«

Unsere Auffassung über die präzipitinogene Substanz des tierischen Organismus geht dahin, dass sie als zum Eiweißmolekül gehörig zu betrachten ist und gerade, wie aus dem weiteren noch hervorgehen wird, das biologisch Spezifische ausmacht.

Die weiteren Versuche, die auf chemischem Wege Aufschluss über diese Körper bringen wollten, beschäftigen sich damit, das Verhalten dieser Körper gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen kennen zu lernen.

Bereits CH. NICOLLE hat für die präzipitinogene Substanz der Bakterien gefunden, dass sie in Alkoholäther löslich ist und hohen Temperaturen gegenüber sehr resistent ist. Später hat auch PICK die thermostabile Eigenschaft für die Koaguline A und K beschrieben. Beide Substanzen konnten 5 und 10 Minuten über freier Flamme gekocht werden, ohne etwas von ihrer Wirksamkeit einzubüßen. Auch Fäulnis schädigt die Substanzen nicht, sowie auch die Einwirkung von Alkohol und Aether selbst in der Folge spurlos verlief oder nur sehr wenig die Wirksamkeit der Substanzen abschwächte. Weiter fand PICK, dass eine mehrere Wochen währende Verdauung mit Pepsinsalzsäure und Trypsinsoda keinerlei Schädigung der Substanzen zur Folge hatte. Selbst die Einwirkung von Säure und Alkali in der Hitze vermochte das Koagulin A nicht zu beeinträchtigen. WINTERBERG konnte die Angaben NICOLLES betreff der Löslichkeit der Substanz in Alkoholäther und ihrer Thermostabilität nicht bestätigen. Wir werden sehen, dass sowohl die Beobachtung von NICOLLE als auch die von WINTERBERG richtig sind. Wie nämlich später auseinandergesetzt wird, ist die präzipitinogene Substanz der Bakterien nicht einheitlich, sondern, wie bereits PICK gefunden hat, haben wir zwei Substanzen zu unterscheiden. Diese Substanzen sind, wie KRAUS & JOACHIM nachgewiesen haben, dadurch voneinander zu differenzieren, dass sie gegen Temperaturen sich verschieden verhalten.

Das von PICK angenommene verschiedene Verhalten des Präzipitinogens der Agar- oder Bouillonkulturen gegenüber Alkohol und die darauf basierte Aufstellung des Koagulin A und K hat nicht die angenommene allgemeine Giltigkeit. PICK nimmt an, dass die Bouillonkulturfiltrate das Koagulin A, das alkoholfällbar ist, enthalten, und dass die Kochsalzagarsubstanz (Koagulin K) alkohollöslich ist. Daraus will auch PICK die Differenz zwischen NICOLLE und WINTERBERG bezüglich der Alkohollöslichkeit dieser Substanzen erklären. Wie nun aus den Versuchen von KRAUS & JOACHIM, die noch im weiteren ausführlich besprochen werden, hervorgeht, ist der Ursprung der Substanz, ob aus Agar- oder Bouillonkultur, nicht maßgebend für die Eigenschaften der Substanz. Man kann sowohl aus Agar- als auch aus Bouillonkulturen alkoholfäll-

bare wirksame Substanzen gewinnen. Die Alkohollöslichkeit und Fällbarkeit ist nicht gebunden an den Ursprung der Substanz, ebensowenig wie das Verhalten gegenüber Temperaturen. Die präzipitinogene Substanz ist nicht thermostabil, wie es NICOLLE und PICK im allgemeinen annehmen, noch thermolabil, wie WINTERBERG findet. Der Sachverhalt ist folgender. Man findet häufig die präzipitinogene Substanz der Bouillonkulturfiltrate thermostabil im Gegensatze zu der der Agarkulturfiltrate, die bei 58° ihre Fällbarkeit verliert. Dieses Verhalten ist jedoch nicht so konstant, dass man sagen könnte, was aus Bouillonkulturfiltraten gewonnen ist widersteht höheren Temperaturen. Man findet sowohl in Bouillonkulturfiltraten thermolabiles Präzipitinogen, sowie in Kochsalzagarfiltraten ein alkoholfällbares thermostabiles. Daher erklären sich die Widersprüche zwischen den Angaben von NICOLLE und WINTERBERG.

Ueber das Verhalten der präzipitinogenen Substanzen im Serum oder Eiklar gegenüber höheren Temperaturen bestehen Angaben von TCHISTOWITCH, SCHÜTZE, MÜLLER, EISENBERG. Das auf 80° erhitzte Aalserum wurde nach TCHISTOWITCH durch Immunserum nicht mehr gefällt. Für Hühnereiweiß fand EISENBERG, dass $1-1\frac{1}{2}$stündiges Erhitzen einer verdünnten Lösung ihre Präzipitierbarkeit vernichtet. Was den Einfluss chemischer Agentien betrifft, haben OBERMAYER & PICK erfahren, dass die peptische Verdauung, die Jodierung nach HOFMEISTER und die Nitrierung nach v. FÜRTH die präzipitinogene Substanz des Eiklars derart schädigt, dass sie kein Präzipitin im Organismus hervorzurufen imstande ist. Die Untersuchungen von MICHAELIS & OPPENHEIMER zeigen, dass die durch Pepsin verdauten Eiweißkörper derart geschädigt sind, dass sie weder im Reagenzglas sich als wirksam erweisen noch im Tierkörper. MICHAELIS & OPPENHEIMER haben bei dieser Gelegenheit darauf hingewiesen, dass die Präzipitierbarkeit nicht parallel geht mit dem Verlust der Koagulierbarkeit durch Hitze. Es gelingt ein Stadium zu finden, wo noch reichlich durch Hitze koagulierbares Eiweiß vorhanden ist, wo die Präzipitierbarkeit völlig vernichtet ist. Auch Trypsin vermag nach diesen Autoren die präzipitinogene Substanz zu schädigen. Nach mehrwöchentlicher Einwirkung großer Trypsindosen auf Rinderserum ist die Fällbarkeit des Eiweißes durch das Präzipitin verloren gegangen und es gelingt nicht mit dieser Flüssigkeit ein Präzipitin zu erzeugen. Nach MICHAELIS & OPPENHEIMER wird die Fällbarkeit auch durch langandauernde Einwirkung von Alkohol zerstört. MÜLLER fand, dass Pepsin, Trypsin die präzipitinogene Substanz der Milch zerstört. EISENBERG giebt an, dass Einwirkung von konzentrierter Harnstofflösung sowie Formalin eine Zerstörung der präzipitinogenen Substanz zur Folge habe.

Die bisher studierten Eigenschaften der präzipitinogenen Substanzen erlauben es nicht, eine Systemisierung dieser Körper vorzunehmen. PICK meint, dass die Resistenz der präzipitinogenen Substanz der Bakterien unwillkürlich zu einem Vergleich auffordert mit Körpern ähnlicher Resistenz und hoher physiologischer Wirkung, wie sie als Vorstufen (Zymogene) von labileren Fermenten angetroffen werden.

MICHAELIS & OPPENHEIMER schließen aus ihren Untersuchungen, dass die präzipitinogene Substanz eine spezifische Gruppe des Eiweißmoleküls sei, die durch Pepsin leichter als der Eiweißkern zerstört wird, gegen Trypsin aber dieselbe Resistenz besitzt wie genuines Eiweiß. Ob diese Körper Enzyme sind oder eine nicht näher gekannte Gruppe von Eiweißkörpern darstellen, lässt sich aus diesen Versuchen derzeit

nicht erschließen. Wenn auch für die Klassifizierung dieser Körper bisher durch diese Untersuchungen kein Fortschritt zu verzeichnen ist, haben sie doch in anderer Richtung unsere Kenntnisse gefördert. In dem Kapitel »Ueber Präzipitine« wurde gezeigt, dass man die biologische Konstitution dieser Körper auf dem Wege der experimentellen Analyse ergründet hat. Auch über den Bau der präzipitinogenen Substanz konnte man nur auf diesem Wege wieder Neues erfahren. Durch das Studium des Einflusses höherer Temperaturen, chemischer Agentien auf Agglutinogen der Bakterien haben bereits EISENBERG & VOLK feststellen können, dass die agglutinogene Substanz als ein komplexer Körper zu betrachten ist, an dem wir zwei Gruppen, eine bindende und eine fällbare annehmen müssen. Gleiches gilt auch für das Präzipitinogen.

Für Hühnereiweiß fand nämlich EISENBERG, dass $1-1\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen einer verdünnten Lösung auf 78° ihre Koagulierbarkeit vernichtet; durch Absorptionsversuche konnte EISENBERG jedoch nachweisen, dass solches Eiweiß eine ganz unverminderte Bindungsfähigkeit für Präzipitin aufweist, dass folglich an ihm die haptophore Gruppe erhalten ist, während das Koagulin zerstört wurde. Ebenso wie das seines Koagulin beraubte Präzipitin spezifische Hemmungen auszuüben imstande ist, so auch das Präzipitinogen. Ein ganz analoges Verhalten, wie es eben EISENBERG für tierisches Präzipitinogen beschreibt, konnten KRAUS & JOACHIM für das Präzipitinogen der Bakterien wahrscheinlich machen. Nach diesen Untersuchungen ist anzunehmen, dass entsprechend den zwei präzipitinogenen Substanzen der Bakterien auch zweierlei Abbauprodukte zu erwarten sind. Aehnliche Verhältnisse, wie sie von uns für die Präzipitine des Serums wahrscheinlich gemacht wurden, dass nämlich der Abbau des thermostabilen Präzipitins langsamer erfolgt als der des thermolabilen, dürften auch für das Präzipitinogen (thermostabiles-thermolabiles) gelten. Diese Fragen müssen allerdings durch weitere Untersuchungen noch eingehend studiert werden. Sicher kann man aus den bisherigen Untersuchungen in dieser Richtung schließen, dass die präzipitinogenen Substanzen sowie das Präzipitin komplex gebaut sind und zwar sind sie aus der fällbaren Gruppe (Koagulin) und der bindenden (haptophoren) Gruppe zusammengesetzt. Das Koagulin ist die labilere Gruppe, die durch thermische-chemische (äußere) Einflüsse zerstört wird. Die bindende Gruppe behält auch, wenn das Koagulin bereits zerstört ist, seine spezifische Bindungsfähigkeit für das Präzipitin. Durch den Verlust des Koagulins erfährt jedoch gleichzeitig das Präzipitinogen eine höhere Avidität zum Präzipitin als sie dem intakten Präzipitinogen zukommt. Mit der Feststellung dieser Thatsachen ist eine weitere Stütze für die von mir vertretene Auffassung der Beziehung der agglutinogenen und präzipitinogenen Substanz der Bakterien gefunden. Sowie das Agglutinogen der Bakterien in ein Agglutinoïd übergeht, so finden wir auch hier, dass das Präzipitinogen durch den Wegfall des Koagulins in ein Präzipitoïd übergeht. Um dieses Präzipitoïd von dem Präzipitoïd des Präzipitins auseinanderzuhalten, nennen wir das aus dem Präzipitinogen hervorgegangene das Präzipitoïd der präzipitinogenen Substanz.

Auch noch in einer anderen Richtung haben die Untersuchungen über die physikalischen und chemischen Einflüsse auf das Präzipitinogen Aufschluss gebracht. Es wurden die veränderten Substanzen nicht nur auf ihr Präzipitationsvermögen geprüft, sondern auch daraufhin, ob sie

noch imstande waren so wie das native intakte Präzipitinogen im Organismus Präzipitine hervorzurufen.

Wie bereits angeführt wurde, konnten MICHAELIS & OPPENHEIMER mit peptischen und tryptischen Spaltprodukten der Eiweißkörper kein Präzipitin erzeugen*). RIEDELS Pepton, MERKS Eierpepton, Deuteroalbumosen aus Rindfleisch waren nicht imstande präzipitinogen zu wirken. Auch MÜLLER findet, dass es nicht gelingt, mit Produkten der peptischen und tryptischen Kaseïnverdauung kaseïnfällendes Immunserum zu erzeugen. Kalkfreies Kaseïn und jodiertes Kaseïn liefern ein Präzipitin. OBERMAYER & PICK gelang es, mit einem durch Trypsinverdauung eiweißfrei gewonnenen Präzipitinogen aus Eiklar Präzipitin zu erzeugen. OPPENHEIMER, der diese Untersuchungen wiederholte, bekam entgegengesetzte Resultate. OPPENHEIMER behandelte Kaninchen ebenfalls mit tryptisch verdautem Eiereiweiß (keine Biuretreaktion, inkoagulabel) und konnte trotz wiederholter Probeentnahme niemals eine Spur von Präzipitin gewinnen.

Weiter geben OBERMEYER & PICK an, dass die peptischen Spaltprodukte des Eiklars, ebenso jodiertes, nitriertes Eiweiß nicht imstande sind, Präzipitin zu erzeugen. OBERMAYER & PICK, die sich eingehend mit dem Einfluss physikalischer und chemischer Agentien auf die präzipitinogenen Substanzen beschäftigt haben, konnten feststellen, dass ein erhitztes, nicht koaguliertes Serum (Rinderserum) noch präzipitinogen wirken könne. Ein derart gewonnenes Serum wirkt in der ersten Zeit der Immunisierungsperiode vorwiegend präzipitinierend auf das gekochte Serum, dann in geringerem Maße auf Sera, die bei 60—80° verschieden lang erhitzt werden, reagiert dagegen gar nicht auf ein genuines, unverändertes Rinderserum. Erst im Verlaufe einer längeren Immunisierung wirkt das Präzipitin auch auf das native Serum**). Eine andere Art des Immunserums gewannen die Autoren, wenn sie ein Rinderserum, welches $^1/_2$ Stunde auf 70° bei leicht alkalischer Reaktion erhitzt worden war, verwendeten. Dieses Präzipitin wirkt sowohl auf das bei 70° gehaltene als auch auf gekochtes und normales Serum ein. Wurde Rinderglobulin mit Kaliumpermanganat bei Zimmertemperatur oxydiert, so verliert es rasch die Eigenschaft, mit dem Präzipitin zu reagieren. Wird mit diesem Produkt ein Tier behandelt, so bekommt man ein Immunserum, das vorwiegend auf das Permanganatpräparat seine Wirkung entfaltet, in geringerem Maße aber auf das normale Globulin oder Rinderserum einwirkt. OBERMAYER & PICK schließen aus diesen Versuchen, dass nicht allein die Abstammung, sondern die durch physikalisch chemische Eingriffe erzeugte Zustandsphase der Eiweißkörper bei der Präzipitinbildung von Bedeutung sei.

In jüngster Zeit haben OBERMAYER & PICK weitere Versuche in dieser Richtung veröffentlicht. Die Sera (Koktoimmunserum und Permanganatrinderimmunserum) reagierten nicht nur auf zahlreiche Pepsin- und Trypsinspaltungsprodukte des Rinderserums und der artverwandten

*) Die Angaben MYERS, wonach WITTES Pepton Präzipitin hervorzurufen imstande wäre, konnten in der Folge nicht bestätigt werden. Allerdings gelang es SACCOUAGHI in jüngster Zeit mit Produkten der gastrischen und pankreatischen Verdauung (sogar mit Peptonen) Präzipitine zu erzeugen.

**) Die Untersuchungen von MORO, MÜLLER haben gezeigt, dass gekochte Milch auf Laktoserum (welches mit roher Milch erzeugt wurde) reagiert. Die gekochte Milch erzeugt ein Laktoserum, welches sowohl auf gekochte als auch rohe Milch reagiert (SCHÜTZE).

Eiweißkörper, sondern auch auf die durch Permanganateinwirkung entstandenen Eiweißderivate. Dass diese Befunde nicht allgemein giltig sind, lehrt ein Versuch von OBERMAYER & PICK, wonach gekochtes kristallisiertes Eiweiß und Eiklar ein Immunserum liefert, welches wohl auf die nativen und durch Hitze veränderten Eiweißkörper reagiert, nicht aber auf die Verdauungsprodukte. Durch Kombination gelang es Immunsera von Körpern herzustellen, die allein nicht imstande sind Reaktionsprodukte zu bilden. Nach OBERMAYER & PICK haben wir eine zweifache Spezifizität zu unterscheiden; die eine hängt von der durch die Herkunft bedingten Zusammensetzung ab (originäre Gruppierung), die andere von der durch physiko-chemische Einflüsse bedingten Zustandsphase (konstitutive Gruppierung). Die erste wird als originäre oder Artspezifizität, die andere als Konstitutions- oder Zustandsspezifizität bezeichnet.

Trotz der bereits vielfach vorliegenden Untersuchungen finden wir, daß die Frage, wovon eigentlich die präzipitinogene Eigenschaft des Präzipitinogens abhänge, nicht entschieden ist. Dass die präzipitinogene Eigenschaft nicht mit der Koagulabilität des Eiweißkörpers in Zusammenhang stehen dürfte, lehrte der Versuch von MICHAELIS & OPPENHEIMER. Es gelingt während der Verdauung des genuinen Eiweißes durch Pepsinsalzsäure ein Stadium zu finden, wonach reichlich durch Hitze koagulierbares Eiweiß vorhanden ist, die Präzipitierbarkeit und präzipitinogene Eigenschaft aber vernichtet ist. Für die Entscheidung dieser Frage bringen auch die Versuche von OBERMAYER & PICK keine näheren Aufschlüsse. Die Versuche über andersartige Wirkung des veränderten Präzipitinogens dürften vielleicht durch die jüngst veröffentlichten Versuche von MOLL »Ueber künstliche Umwandlung von Albumin in Globulin« eine Erklärung finden.

In allen den angeführten Versuchen vermissen wir, dass die Autoren auf die Konstitution des, sei es nun physikalisch oder chemisch beeinflussten Präzipitinogens zu wenig Rücksicht genommen haben. Es wäre notwendig gewesen, neben der chemischen Veränderung des Eiweißes auch die des Präzipitinogens, welches zur Injektion verwendet wird, näher kennen zu lernen. Wie bereits erörtert wurde, ist das Präzipitinogen aus der fällbaren Gruppe (Koagulin) und der bindenden Gruppe zusammengesetzt. Da wir wissen, dass die spezifische Bindungsfähigkeit erhalten ist, selbst wenn das Koagulin bereits seine Funktion eingebüßt hat, wäre es zunächst wichtig gewesen zu erfahren, ob die präzipitinogene Eigenschaft an die Intaktheit der Substanz geknüpft sei oder nicht. Durch den Versuch von OPPENHEIMER, der fand, dass Trypsin beide Gruppen des Präzipitinogens des Serums zerstört und dass ein derartiges Produkt kein Präzipitin produziert, ist für die vorliegende Frage ein positives Resultat nicht gewonnen worden. Der Versuch von OPPENHEIMER lehrt bloß, dass Präzipitinogen zur Produktion von Präzipitin notwendig ist. Ueber die Frage, ob das intakte Präzipitinogen (Koagulin + bindende Gruppe) oder bloß die bindende Gruppe allein schon präzipitinogen zu wirken imstande wäre, haben Versuche von KRAUS & JOACHIM Aufschluss gebracht. KRAUS & JOACHIM konnten nachweisen, das Bakterienpräzipitin nicht bloß mit wirksamen Bakterienfiltraten, deren Koagulin erhalten war, zu erzeugen ist, sondern auch mit solchen, welche durch bestimmte Temperaturen der Koagulierbarkeit beraubt wurden. Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass ein wirksames Filtrat aus Typhusagarkulturen auf 62° erwärmt wurde. Dadurch wurde das Präzipitinogen inkoagulabel

gemacht, wobei jedoch die Bindungsfähigkeit erhalten geblieben ist. Mit einem derart veränderten Präzipitinogen wurden Kaninchen injiziert. Das von diesen Kaninchen gewonnene Serum enthielt ebenso wirksame Präzipitine wie wenn es mit dem unveränderten Präzipitinogen behandelt worden wäre. Nebenbei sei noch bemerkt, dass ein derart gewonnenes Serum nicht bloß das Präzipitin für die Filtrate der Agarkulturen (thermolabiles Präzipitinogen), sondern auch für die der Bouillonkulturen (thermostabiles Präzipitinogen) und auch Agglutinine für beide Agglutinogene enthält.

Mit diesen Versuchen ist der Nachweis erbracht worden, dass das intakte Präzipitinogen zur Erzeugung von Präzipitin nicht notwendig ist, dass schon die bindende Substanz allein präzipitinogene Eigenschaften besitzt. Auf Grund dieser Versuche und des angeführten Versuches von Oppenheimer darf wohl allgemein angenommen werden, dass der Organismus nur dann ein Präzipitin produzieren könne, wenn die zur Injektion verwendete präzipitinogene Substanz entweder intakt ist oder bloß ihre spezifisch bindende Gruppe besitzt, sobald jedoch auch diese letztere zerstört ist, kann ein derartiges Produkt niemals präzipitinogen wirken*). Dass die präzipitinogene Substanz des tierischen Organismus (Serum, Milch) stets an Eiweiß gebunden ist, und eventuell erst durch tiefgreifende Spaltungen von diesem getrennt werden könne, wurde bereits angeführt. Welcher Eiweißkörper des Serums, der Milch das Präzipitinogen enthalte, haben Arbeiten verschiedener Autoren zu entscheiden versucht. Myers, der sich als erster diese Frage vorlegte, fand, dass man sowohl mit Wittes Pepton als auch mit Serumglobulin aus Schaf- oder Rinderserum Präzipitine erzeuge. Nolf konnte nur mit Globulin aus Pferdeserum, dagegen nicht mit Albumin ein Präzipitin erzeugen. Leblanc bekam sowohl mit Euglobulin als auch mit Pseudoglobulin und Albumin Präzipitine. Hamburger zeigte, dass man sowohl mit Milchglobulin als auch mit Kaseïn Präzipitine hervorrufen könne. Wenn auch die Versuchsresultate einzelner Autoren über die präzipitinogene Eigenschaft einzelner Eiweißkörper (Pepton, krystallisiertes Eieralbumin, Albumin) einander widersprechen, kann man doch aus den vorliegenden Untersuchungen schließen, dass mit einzelnen Eiweißfraktionen des Serums Präzipitine erzeugt werden können. Inwieweit die nach Injektion von Globulin oder Albumin eines Serums entstandene Präzipitine spezifisch sind, soll in einem späteren Kapitel erörtert werden.

Zum Schlusse unserer Auseinandersetzungen über die präzipitinogene Substanz soll noch das Schicksal dieser Substanz nach Einverleibung in den tierischen Organismus besprochen werden. Die Folge der Einverleibung des Präzipitinogens, sei es nun von Bakterien, Pflanzen oder Tieren herrührend, ist, dass der Organismus mit Produktion eines spezifischen Präzipitines reagiert**). Wie bereits ausgeführt wurde, ist zunächst die Produktion des Antikörpers von der Tierart, die verwendet wird, abhängig. Eine systematische Untersuchung, aus der sich ein allgemeines Gesetz ableiten ließe, liegt diesbezüglich nicht vor. Soviel wissen wir aber, dass einzelne Tierarten nicht geeignet sind, auf das

*) Auch in der letzten Arbeit von Obermayer & Pick wurde auf diese Verhältnisse keine Rücksicht genommen.

**) Die Frage der Toxizität der präzipitinogenen Substanz wird hier aus dem Grunde nicht in Diskussion gezogen, da vorderhand für diese Annahme keine experimentellen Beweise vorliegen. Die Toxizität des fremden Eiweißes dürfte von einer eigenen spezifisch-toxischen Gruppe abhängen.

einverleibte Präzipitinogen zu reagieren. Dass die Produktion des Präzipitins von der Verwandtschaft des zu behandelnden und des das Präzipitinogen liefernden Tieres abhängt, ist früher erwähnt worden. Auch von der Art der Einverleibung des Präzipitinogens ist die Bildung des Präzipitins abhängig. Ganz analog wie wir es von anderen antigenen Substanzen wissen, ist die subkutane, intraperitoneale, intravenöse Einverleibung des Präzipitinogens am günstigsten. Bezüglich der stomachalen Einverleibung darf man wohl annehmen, dass im allgemeinen diese Art der Einverleibung des Präzipitinogens sich nicht eignet, Präzipitin zu gewinnen. Nur Uhlenhuth konnte nachweisen, dass durch Ueberfütterung von Kaninchen mit Hühnereiweiß spezifische Präzipitine gebildet werden. Andere Autoren dagegen bekamen beim Studium dieser Frage negative Resultate. Hamburger gelang es nicht, bei Kaninchen, die er mit Kuhmilch fütterte, präzipitierende Eigenschaften des Serums nachzuweisen. v. Dungern fand nach stomachaler Einverleibung von Majaplasma bei Kaninchen ebenfalls kein Präzipitin im Blute. Nach den Angaben von Moro findet man im Blute der mit Kuhmilch ernährten Kinder ebenfalls kein Präzipitin. Ascoli konnte in einem an sich selbst ausgeführten Versuche trotz täglichen, $1^1/_2$ Monate langen Genusses vier roher Eier kein Präzipitin finden. Diese Befunde scheinen dafür zu sprechen, dass das Präzipitinogen für gewöhnlich im Magendarmkanal seiner präzipitinogenen Eigenschaft beraubt werden dürfte. Wissen wir ja schon aus den Verdauungsversuchen, dass Pepsin und Trypsin diese Substanzen zu zerstören imstande sind. Andererseits haben direkte Untersuchungen über das Schicksal des stomachal einverleibten Präzipitinogens, die von M. Ascoli ausgeführt sind, folgendes gelehrt. Ascoli konnte sowohl beim Kaninchen als auch bei Menschen zeigen, dass per os eingeführtes Hühnereiweiß ins Blut übergeht und hier mittels eines spezifischen Präzipitins nachweisbar sei. Die weiteren Untersuchungen von Ascoli & Bonfanti beweisen, dass auch nach Genuss gebratenen Rindfleisches beim Menschen präzipitinogene Substanzen im Blut nachweisbar sind. In einer experimentellen Versuchsreihe hat dann Ascoli in Gemeinschaft mit Vigano diese Frage ausführlich behandelt und kommt ebenfalls zu dem Resultate, dass das stomachal eingeführte Präzipitinogen im Blut und Lymphe der Versuchstiere nachzuweisen sei. Diese Angaben, wonach auch nach stomachaler Einführung des Präzipitinogens dasselbe intakt die Magen-Darmschleimhaut passiert, stehen im Widerspruch mit den Versuchen von Hamburger und v. Dungern. Nach Obermayer & Pick scheinen Körper, welche die biologische Reaktion geben, gar nicht oder nicht in erheblicher Menge die Darmwand zu passieren.

Das in den Organismus gelangte Präzipitinogen zirkuliert im Blute und ist daselbst nachweisbar. Hamburger konnte zeigen, dass injiziertes Eiklar noch vier Tage nach der subkutanen Injektion im Blute der Kaninchen zu finden sei. Dass der Nachweis in der Blutbahn von der Menge des injizierten Präzipitinogens abhängig sein dürfte, zeigten Hamburger & Moro. Neben der Menge dürfte noch die Art des Präzipitinogens (Abstammung) bezüglich der Dauer des Nachweises des Präzipitinogens in der Blutbahn maßgebend sein. Die präzipitinogene Substanz des Pferdeserums konnten Hamburger & Moro längere Zeit unverändert in der Blutbahn nachweisen im Gegensatze zu Versuchen v. Dungerns, wonach das Präzipitinogen des Maja squinido aus dem Blut des Kaninchens verschwunden war. Hamburger & Moro konnten

auch bei Menschen mehrere Tage nach der Injektion des Präzipitinogens (Pferdeserum) dasselbe im Blute finden. Ueber das weitere Schicksal des Präzipitinogens im Organismus wissen wir bisher nichts Bestimmtes. (Durch die Untersuchungen von Ascoli, die Hamburger bestätigen konnte, wissen wir, dass das Präzipitinogen auch die Nieren passiert und im Harne nachweisbar ist.) Die meisten Autoren (Ascoli, v. Dungern, Wassermann, Uhlenhuth) versuchen es mit Hilfe der Seitenkettentheorie Ehrlichs die Entstehung des Präzipitins durch Verankerung des Präzipitinogens an bestimmte Rezeptoren der Organe und Ueberproduktion derselben zu erklären. Nach den vorläufigen Versuchresultaten von Kraus und Levaditi waren es die Leukocyten, die das Präzipitinogen aufnehmen und Präzipitin bilden.

Ueber Präzipitate.

Wenn auch das Prinzip der Reaktion in dem spezifischen Bindungsvermögen der beiden reagierenden Substanzen gelegen ist, muss doch die Präzipitation genau so wie die Agglutination als das Charakteristische dieser Reaktionen angesehen werden*). Die spezifische Niederschlagsbildung ist, wie wir bereits wissen, an die vollständige Intaktheit des komplexen Präzipitins und Präzipitinogens geknüpft. Die Präzipitation tritt beim Zusammentreffen der aktiven Körper mehr oder weniger rasch auf. Die Niederschläge, die in Bakterienfiltraten entstehen, treten nicht sofort auf, sondern sind nach ein bis mehreren Stunden sichtbar**). Zum Ausdruck gelangt die Reaktion zunächst durch Trübung der klaren Flüssigkeit, durch Flockenbildung. Sobald sich der Niederschlag abgesetzt hat, ist am Boden des Glases ein ziemlich kohärenter Niederschlag, über dem die Flüssigkeit vollständig klar ist. Bei mikroskopischer Betrachtung der Niederschläge sieht man amorphe Häufchen. Dass das rasche Auftreten der Niederschläge mit der Stärke des Präzipitins zusammenhängen dürfte, dafür sprechen einzelne Beobachtungen, die diesbezüglich gemacht wurden. Günstig auf das raschere Entstehen der Niederschläge wirken hohe Temperaturen (37°). Gewöhnlich ist die Reaktion nach 24 Stunden beendet, allerdings sahen wir (Kraus & Joachim) sogar noch nach 48 Stunden Niederschläge auftreten. Die Niederschläge, die beim Zusammentreffen des tierischen Präzipitinogens und Präzipitins entstehen, treten viel rascher auf als die eben besprochenen. Nach Mischen der beiden Reagentien kann man schon bei Zimmertemperatur das Entstehen massiger Niederschläge beobachten. Sonst ist aber im Aussehen der Niederschläge kein Unterschied zu bemerken. Das verschiedene Aussehen der Niederschläge bei der Agglutination, welche Joos beschreibt, konnten wir bei den Niederschlägen der Bakterienfiltrate nicht konstatieren. Dass das Entstehen der Niederschläge von der Intaktheit der reagierenden Körper abhängt, wissen wir bereits. Sobald das Präzipitin oder Präzipitinogen seine koagulable Gruppe eingebüßt hat, äußert sich die Reaktion nicht mehr durch die

---

*) Das Wesen der Niederschlagsbildung (Koagulation) bespricht Hr. Prof. Paltauf bei der Behandlung des Mechanismus der Agglutination.

**) Pick schreibt in seiner Arbeit, dass er bereits in $1/2$ Stunde massige Niederschläge entstehen sah. Dieses rasche Auftreten der Niederschläge dürfte von der Konzentration der präzipitinogenen Substanz abhängen. In meinen Versuchen mit nativen Körpern konnte ich Aehnliches nicht beobachten.

Niederschlagsbildung. Je nachdem das Präzipitin beispielsweise vollständig modifiziert ist oder nur teilweise, wird die Reaktion entweder ganz und gar negativ ausfallen oder nur unter bestimmten quantitativen Bedingungen zum Ausdruck gelangen. Das Ausbleiben der Niederschläge nach Zusatz des erhitzten oder anderweitig geschädigten Präzipitins haben wir ausführlich besprochen. Ebenso wie das modifizierte Präzipitin die Niederschlagsbildung beeinflussen kann, so ist es auch mit dem Präzipitinogen. Ist die reagierende Substanz aber nur zum Teil abgebaut, so kann man eine paradoxe Erscheinung konstatieren, die zuerst von KRAUS & v. PIRQUET beschrieben wurde, und die sich darin äußert, dass nach Zusatz einer bestimmten kleinen Menge Präzipitins Niederschlag auftritt, der, wenn größere Mengen derselben Substanz eingewirkt haben, ausbleiben. Ueber dieses Phänomen, welches später von MÜLLER, EISENBERG, MICHAELIS & OPPENHEIMER studiert wurde, soll im Kapitel »Ueber spezifische Hemmung« gesprochen werden. Wir werden auch sehen, dass Hemmungen nicht spezifischer Natur durch Zusatz oder Mangel an Salzen u. s. w. beobachtet werden können. Betreffs des Einflusses von Säure und Alkali auf die Bildung von Niederschlägen liegen Versuche von ROSTOSKI vor, der zu folgenden Resultaten gelangt ist: Säurereaktion begünstigt die Präzipitinbildung, wenn sie durch eine organische Säure (Essigsäure) oder durch ein saures Salz (Mononatriumphosphat) herbeigeführt ist. Bei anorganischen Säuren (Salzsäure) ist zwar, so lange es sich um niedere Säuregrade (bis 7,5) handelt, auch ein besonders schneller und kräftiger Ausfall der Reaktion zu beobachten, doch genügen verhältnismäßig geringe Säuregrade schon, um die Präzipitatbildung zu verhindern*).

Neutrale Reaktion ist für das Zustandekommen des Präzipitates als günstig zu betrachten; doch erfolgt die Präzipitatbildung bei saurer Reaktion meist stärker und schneller als bei neutraler. Bei ganz schwach alkalischer Reaktion bekommt man noch einen verhältnismäßig kräftig und schnell eintretenden Niederschlag (bis Alkaleszenzgrad 5,0), doch genügen schon geringe Alkaleszenzgrade, um die Reaktion in ihrem zeitlichen Verlauf und ihrem quantitativen Ausfall bedeutend zu beeinträchtigen.

Was die Natur des Niederschlags betrifft, so finden sich darüber Angaben in den Arbeiten von PICK, LEBLANC, MÜLLER, v. DUNGERN. PICK stellte Untersuchungen an den Niederschägen der Bakterienfiltrate an. Nach dem Ausfall der Reaktion ist darüber kein Zweifel, dass der Niederschlag Eiweißkörper enthält. Das hervorstechendste Merkmal neben dem Fehlen einer Kohlenhydratgruppe ist die Unlöslichkeit in Mineralsalzen, in Soda und die Widerstandsfähigkeit gegenüber verdauenden Fermenten. Eine Entscheidung über die Art der Eiweißkörper, hat PICK nicht gebracht. Einzelne Eigenschaften des Niederschlages sprechen für Alkalialbuminate, andererseits spricht dagegen die schwere Löslichkeit in Soda sowie die Unverdaulichkeit durch Pepsin und Trypsin. Die große Resistenz des Niederschlags gegenüber den verdauenden Fermenten führt PICK zurück auf die präzipitinogene Substanz (Koagulin) und meint, dass bei der Koagulation eine Vereinigung der Bakterienkoaguline mit den Serumkoagulinen in der Art erfolgt, dass die Bakterienkoaguline an jener Stelle des Serumkoagulins eintreten, die allein

*) Das Präzipitin wird durch diese Säuregrade nicht geschädigt.

dem Angriff des Pepsins und Trypsins zugänglich ist. Eine Analogie für diese Annahme findet Pick in der Annahme von L. Schwarz, wonach das Formaldehydeiweiß dadurch resistent gegenüber Trypsin sein dürfte, dass Formaldehyd im Eiweißmolekül die Stelle des Angriffspunktes des Trypsins einnimmt. Sicher lässt sich aus den Versuchen Picks sagen, dass, nachdem das zur Reaktion verwendete Präzipitinogen fast eiweißfrei war, der Eiweißkörper dem Präzipitin des Serums angehöre.

Leblanc fand, dass das Präzipitat aus dem Pseudoglobulin, an das die Präzipitine geknüpft sein sollen und aus dem Eiweißkörper der präzipitinogenen Substanz bestehen soll. Nach v. Dungern und Cohnheim enthält der im Octopusplasma durch spezifisches Präzipitin erzeugte Niederschlag Eiweißkörper, die zum Teil auch der präzipitinogenen Substanz angehören. Das Eiweiß des Octopusplasma lässt sich durch seinen Kupfergehalt (Hämocyanin) vom Eiweiß des Kaninchenserums differenzieren. Nach dem Ausfall der Analyse findet man im Präzipitat auch Hämocyanin, welches vom Octopusplasma herrührt.

Mit dem Präzipitat, welches in der Milch nach Zusatz des Laktoserums entsteht, beschäftigen sich die Untersuchungen von Müller. Nach Moro löst sich das Präzipitat zum größten Teil in der Wärme. Mit einer derartigen Lösung hat Müller seine Versuche angestellt und konnte folgendes nachweisen. Die Lösung reagierte sowohl mit Labferment als auch mit Laktoserum, durch beide Fällungsmittel trat Koagulation auf. Danach dürfte die Lösung unverändertes Kaseïn enthalten. Durch weitere Bestimmungen (Fällung des Kaseïns, Nachweis des Molkeneiweißes nach Fällung mit Lab) konnte Müller den, wenn auch nicht sicheren, immerhin doch wahrscheinlichen Beweis erbringen, dass der durch Laktoserum und Lab aus der Lösung ausgefällte Körper Kaseïn sei. Ebenso wie das Kaseïn konnte Müller auch Präzipitine aus dem entstandenen Niederschlag wiedergewinnen. (Der mit Kochsalzlösung ausgewaschene Niederschlag wurde mit verdünnter Essigsäure angesäuert und in der Kälte stehen gelassen. Die obere Flüssigkeit wurde von dem Bodensatz abgegossen und neutralisiert oder schwach alkalisch gemacht. Nach Zusatz von etwas Calciumchloridlösung wurde vorsichtig tropfenweise Milch hinzugefügt. In wenigen Minuten begannen sich in der Flüssigkeit kleinste Kaseïnflöckchen zu bilden, und im Laufe einer Stunde war ein reichlicher Niederschlag gebildet.) Durch diesen Versuch, der mit entsprechender Kontrolle ausgeführt wurde, konnte nachgewiesen werden, dass das kaseïnfällende Agens ohne Verlust seiner koagulierenden Eigenschaft aus dem Präzipitat restituiert werden kann. Moll konnte bei seinen Untersuchungen nachweisen, dass der Niederschlag nur aus dem Eiweißkörper des Präzipitins besteht. Moll fällte mittelst fraktionierter Ammonsulfatfällung das an das Globulin gebundene Präzipitin aus und setzte es dem zur Injektion verwendeten Albumin zu. Das entstandene Präzipitat wurde aufs Filter gebracht, gewaschen, bis das Filtrat keine Eiweißreaktion mehr gab. In dem Filtrat konnte das ganze zugesetzte Albumin quantitativ wiedergefunden werden, so dass das Präzipitat nur aus dem Globulin der Immunisierung stammen könnte. Wie bereits früher angeführt wurde, erscheinen diese Befunde Molls nach Schurs Versuchen nicht beweiskräftig. Jacoby glaubt, dass in den Niederschlag (Ricin + Antiricin) außer den spezifischen Substanzen auch andere Bestandteile der Immunisierung hineingehen. Zum Teil teilt Moll diese Auffassung Jacobys, indem er für die Resultate von Leblanc, v. Dungern und Cohnheim

annimmt, dass der Farbstoff bei der Niederschlagsbildung mitgerissen wurde. Auch bezüglich der Versuche MÜLLERS teilt MOLL einen Versuch mit, der dafür zu sprechen scheint, dass das Kaseïn im Niederschlage nur mechanisch mitgerissen wird. MOLL fand nämlich, dass beim Optimum der Ausfällung die über dem Präzipitate stehende Flüssigkeit zwar kein Kaseïn mehr enthielt, wie die Wirkungslosigkeit von Labsubstanz bewies, wohl aber imstande war, mit neuen Serummengen einen Niederschlag ausfällen zu lassen.

Zum Schluss ist noch die Frage zu erörtern, ob die Reaktion, die in vitro unter bestimmten Bedingungen auftritt, auch im Organismus zustande kommt, wenn beide reagierenden Substanzen zusammentreffen. Dass manche Substanzen, wie z. B. die bakterienicierenden Substanzen des Blutserums, Agglutinine für Bakterien oder Blutkörperchen, eine derartige Wirkung, wie sie in vitro nachweisbar ist, im Organismus nicht hervorrufen, ist bekannt (METSCHNIKOFF, SALIMBENI, KRAUS und STERNBERG). ROSTOSKI hatte einem mit Albumin immunisierten Kaninchen intravenös Albumin injiziert und konnte keine Veränderungen konstatieren, die auf das Auftreten von Niederschlägen schließen ließen. OBERMAYER & PICK, HAMBURGER konnten beim Immuntier zwei Stunden nach der Injektion das Eiweiß im Serum mit dem spezifischen Präzipitin ebenso nachweisen wie im normalen Tier. HAMBURGER konnte noch nach 48 Stunden sowie beim gesunden Tier auch beim immunisierten Tier Präzipitinogen im Blute nachweisen. Neben dem Präzipitinogen konnte HAMBURGER 48 Stunden nach der Eiweißinjektion noch freies Präzipitin finden. Diese Versuche dürften vorderhand, insolange nicht genauere quantitative Untersuchungen über diese Frage angestellt sind, den Schluss zulassen, dass Präzipitinogen und Präzipitin in der Blutbahn frei nebeneinander vorkommen könnten.

v. DUNGERN zeigt demgegenüber, dass das Präzipitinogen (Majaplasma) sofort nach der Einspritzung in den behandelten Organismus (Kaninchen) einen raschen Abfall des Präzipitingehaltes bedinge. Untersucht man $^1/_2$ Stunde nach der Injektion, so findet man, dass das Präzipitin entweder in geringer Menge noch vorhanden ist, oder gänzlich aus dem Kaninchenserum verschwunden ist. v. DUNGERN schließt daraus, dass die Verminderung der Antikörpermenge auf eine einfache Absättigung des Präzipitins durch das Präzipitinogen zurückzuführen ist. Wenn diese Deutung zu Recht bestehen sollte, dürfte man auch weiter noch aus diesem Versuche schließen, dass die beiden Substanzen im Organismus aufeinander reagieren, ohne Niederschläge zu bilden. Diese Fragen lassen sich aus den bisher vorliegenden Arbeiten derzeit nicht entscheiden und müssen vorderhand ebenso offengelassen werden wie die über die Neutralisation des Toxins in der freien Blutbahn des immunisierten Organismus durch das kreisende Antitoxin.

Ueber die Spezifizität der Reaktion.

In meiner ersten Arbeit konnte ich bereits die Spezifizität der Reaktion aussprechen. Es wurde gezeigt, dass die Immunsera (Cholera, Typhus, Pestserum) nur in den zugehörigen Kulturfiltraten Niederschläge zu erzeugen imstande sind. Wurde beispielsweise Choleraserum, welches im Cholerakulturfiltrate typische Niederschläge erzeugt, mit Typhuskulturfiltraten, die wieder spezifisch mit Typhusserum reagiert hatten,

zusammengebracht, so trat kein Niederschlag, keine Trübung auf, die Flüssigkeit war nach 24 Stunden vollkommen klar. In einer späteren Arbeit »Ueber diagnostische Verwertbarkeit der spezifischen Niederschläge« habe ich mich mit der Frage der Spezifizität ausführlicher beschäftigt. Um die strenge Spezifizität der Reaktion zu beweisen, wurden die Versuche mit Filtraten artverwandter Bakterien angestellt. Durch die Untersuchungen von Bensaude, Pfaundler, Smith, Rodet, Radziewsky und Rothberger wurde gezeigt, dass ein Immunserum, gewonnen mit einem bestimmten Stamm eines B.-coli, nicht alle Colistämme agglutiniert, sondern zunächst den zur Immunisierung verwendeten, andere Stämme gar nicht oder nur in stärkeren Konzentrationen.

Dass Typhus-, Cholera-, Pestserumagglutinin alle echten Typhus-, Cholera-, Peststämme zu agglutinieren vermag ist bekannt. Gleichen Verhältnissen begegnen wir bei der Präzipitation mit diesen Seris. Ein Serum gewonnen mit einem Typhus-, Cholera-, Peststamm, erzeugt Niederschläge in Kulturfiltraten aller Stämme der zugehörigen Bakterien. Ob die Filtrate verschiedener Colistämme einem Coliimmunserum gegenüber sich ähnlich verhalten, wie die der zugehörigen Stämme, darüber haben meine Untersuchungen Aufschluss gebracht.

Versuch: 5 ccm eines fünf Monate alten Bouillonkulturfiltrates (Coli 1) wurden mit 1,0, 0,5, 0,1 Serum versetzt, welches von einem Pferde stammt, welches mit Stamm 1 immunisiert wurde. Nach 24 Stunden tritt in den Proben mit 1,0, 0,5 Serum ein massiger Niederschlag auf, in der Probe mit 0,1 ein geringer Niederschlag.

Wurde dasselbe Serum in Mengen von 1,0, 0,5, 01 zu Typhuskulturfiltraten oder zu Filtraten von B. coli Nr. 15, 19, 1, 10, 9, 37 zugesetzt, so konnten nach 24 Stunden keine Niederschläge konstatiert werden. Nur nach Zusatz von 2 ccm Serum wurden in einzelnen Proben geringe, feine, pulverartige Niederschläge verzeichnet.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass das homologe Serum mit den Filtraten des homologen Stammes (Coli 1) spezifische Niederschläge erzeugt und zwar in Mengen, welche in gleichalterigen Kulturfiltraten anderer Colistämme keine Reaktion hervorzurufen imstande sind. Das Auftreten geringer Niederschläge in verschiedenen Kulturfiltraten nach Zusatz größerer Serummengen widerspricht nicht dem Gesetze der Spezifizität. Wir begegnen hier einer Erscheinung, die in der Lehre von der Agglutination eingehend studiert wurde und wie wir sehen werden auf besondere Partialpräzipitine zurückzuführen ist. In diesen Versuchen konnte eine vollständige Analogie zum Verhalten der Agglutination der Colistämme nachgewiesen werden. Das Serum agglutiniert den Stamm 1 noch in Verdünnungen 1 : 20000. Dasselbe Serum erzeugt im Filtrate dieses Stammes massige Niederschläge. Andere Colistämme werden von dem Serum gar nicht oder erst mit stärkeren Serumkonzentrationen agglutiniert. Dementsprechend erzeugt auch das Serum in Filtraten verschiedener Colistämme entweder gar keine oder nur ganz geringe Niederschläge und diese erst nach Zusatz größerer Serummengen.

Der weitere Versuch lehrt wieder die strenge Spezifizität der Reaktion. Es sollte noch entschieden werden ob coliähnliche Stämme auf das Coliserum 1 reagieren oder nicht.

Zu diesen Untersuchungen werden Paracolistämme gewählt, die C. Sternberg in seiner Arbeit beschrieben hat. Nach Zusatz von

1 ccm Typhus- oder Coliserum zu den Filtraten der Paracolistämme trat keine Reaktion auf. Nur bei einem Stamme konnte ein geringer Niederschlag beobachtet werden. Auch in diesem Falle ging die Präzipitation mit der Agglutination einher, indem das Serum den Stamm im Werte von 1 : 200 agglutiniert. Eine weitere Untersuchungsreihe, die mit Cholera und artverwandten Vibrionen ausgeführt wurde, brachte weitere Bestätigungen für die Spezifizität der Reaktion.

Versuch: 5 ccm eines Cholerafiltrates geben mit 1,0, 0,5, 0,1 ccm eines Choleraserums typische Niederschläge.

Filtrate des Vibrio Nasik, Finkler-Prior, Deneke, Metschnikoff, Danubicus, Elvers geben entweder keine Niederschläge oder nur sehr spärliche erst mit 1 ccm.

Wiederum sehen wir, dass das Choleraserum in Mengen von 0,1 nur in Cholerakulturfiltraten, nicht aber in Filtraten artverwandter Vibrionen, Niederschläge erzeugt. Erst größere Serummengen 1,0 vermögen in einzelnen Kulturfiltraten Niederschläge, allerdings nur spärliche, hervorzurufen. Diese Erscheinung, die in den Versuchen mit B. coli bereits konstatiert wurde, geht auch hier Hand in Hand mit der Agglutination und findet ihre Erklärung in der Vielheit der Präzipitine und der präzipitinogenen Substanzen. Diese Versuche beweisen in zwingender Weise, dass dieser Reaktion bei Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse eine Spezifizität zukommt.*) Die Spezifizität geht vollkommen parallel mit der agglutinierenden Wirkung des Serums, so dass auf Grund dieser Untersuchungen der Präzipitation eine ebensolche diagnostische Bedeutung zuzuschreiben ist, wie der Agglutination der Bakterien.

Aehnlichen Verhältnissen, wie den eben angeführten, begegnen wir auch bei der Präzipitation mit tierischem Präzipitinogen, auch hier hat das Gesetz der Spezifizität seine volle Giltigkeit. Von vornherein seien von der Diskussion über die Spezifizität dieser Reaktion diejenigen Versuche ausgeschlossen, die von einzelnen Autoren ausgeführt wurden, wonach beispielsweise ein Laktoserum hämolytische Fähigkeit, ein mit Hühnereiweiß gewonnenes Serum präzipitierende Eigenschaften für Hühnerserum besitzt. Hamburger konnte mit einem Laktoserum für Kuhmilch Rinderserum präzipitieren. Landsteiner & Halban bekamen mit einem Spermotoxin Präzipitation. Diese und ähnliche derartige Versuche können unmöglich als Argumente gegen die Spezifizität der Reaktion angeführt werden, ebensowenig wie wenn man die Thatsache, dass ein Serum gewonnen beispielsweise mit Vibrio Nasik bakteriolytische, agglutinierende, antihämolytische, antitoxische Eigenschaften hat, als Beweis gegen die Verschiedenheit dieser Substanzen ansehen wollte. Wie die Bakterienzelle eine Reihe von Antigenen enthält, muss man auch in der tierischen Zelle, dem tierischen Eiweiß neben den chemisch definierbaren Körpern eine große Zahl verschiedener antigenen Substanzen annehmen. Wird nun ein Organismus mit diesen Antigenen behandelt und finden diese die entsprechenden

---

*) Demgegenüber führt Zupnik & Posner Versuche an, die meinen hier angeführten Versuchen widersprechen. Das Serum eines Kaninchens, welches mit keimfreien Filtraten einer Typhusbouillon immunisiert wurde, soll in denselben Verdünnungen in Filtraten Typhus, Paratyphus, Psittakose und Colikulturen Präzipitate erzeugt haben.

Rezeptoren vor, so resultiert daraus dann eine Reihe qualitativ verschiedener Antikörper, die je nach der Menge der einverleibten Antigene quantitativ verschieden im Blute dieser Tiere nachgewiesen werden können. Die Milch z. B. besteht zum größten Teil aus dem Präzipitinogen, zum kleinen Teil aus anderen Antigenen. Das Resultat der Behandlung einer entsprechenden Tierart mit Milch ist dass im Serum neben Laktopräzipitin andere Antikörper wie Hämolysin, Antikomplement u. s. w. zu finden sein dürften. Durch entsprechende Bindungsversuche und durch quantitative Arbeit gelingt es, den strikten Nachweis der Vielheit heterologer Antigene und dementsprechend Antikörper zu erbringen.

Dass aber neben qualitativ andersartigen Antigenen in dem tierischen Eiweiß noch eine Reihe qualitativ gleichartiger wenn auch nicht identischer Präzipitinogene zu finden sind, dürfte aus folgendem hervorgehen.

Bereits in den Arbeiten von WASSERMANN & SCHÜTZE, UHLENHUTH u. a. wurde die Frage der Spezifizität der Reaktion für tierisches Präzipitinogen dahin entschieden, dass es gelingt, durch genaue Auswertung des Präzipitins Milch, Serum einer Tierart zu erkennen. Diese Untersuchungen waren es auch, die UHLENHUTH, WASSERMANN & SCHÜTZE zum Ausgangspunkt eines neuen forensischen Blutnachweises mittels Präzipitation benutzt haben.

WASSERMANN sowie UHLENHUTH waren sich gleich in ihren ersten Untersuchungen darüber klar, dass dieser Reaktion eine Spezifizität in dem Sinne, dass das Präzipitin bloß mit dem zugehörigen Präzipitinogen reagiert, nicht zukommt, und dass sie nur bei Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse zum Ausdruck kommt. WASSERMANN & SCHÜTZE, UHLENHUTH, STERN, NUTTALL, V. DUNGERN u. a. haben in einer großen Reihe von Versuchen sich mit dieser Frage eingehend beschäftigt und konnten feststellen, dass das Präzipitin nicht nur zugehöriges Präzipitinogen anzeigt, sondern auch mit heterologem Präzipitinogen allerdings nur in stärkerer Konzentration reagiert. Durch diese Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass hier ähnliche Verhältnisse vorliegen wie sie bei Besprechung der Präzipitation in den Versuchen mit artverwandten Bakterien beschrieben werden und wie sie in der Lehre von der Agglutination ebenfalls gekannt sind. Auf die Details dieser Untersuchungen soll hier nicht eingegangen werden, da sie noch Gegenstand einer eingehenden Besprechung im Kapitel über den forensischen Blutnachweis sein werden. Es sei hier nur erwähnt, dass das Präzipitin, gewonnen mit dem Präzipitinogen einer bestimmten Tierart, nicht nur dieses anzeigt, sondern auch dasjenige, welches einer Tierart angehört, die mit der Tierart, der das erstere entstammt, in irgend einem verwandtschaftlichen Verhältnisse steht. So giebt beispielsweise Menschenpräzipitin in derselben Verdünnung eine Reaktion mit Affenserum, Ziegenpräzipitin fällt Hammelserum u. s. w. NUTTALL und V. DUNGERN haben diese Thatsachen benutzt um auf biologischem Wege die Verwandtschaft der Tiere zu studieren und zu erfahren inwieweit die morphologische Verwandschaft mit der auf biologischem Wege nachgewiesenen parallel geht.

Hier interessiert uns hauptsächlich die Ursache dieser Erscheinung, die gegen das Gesetz der Spezifizität zu sprechen scheint.

Schon die Thatsache, dass die Reaktion auf homologes Präzipitinogen mit einer Verdünnung des Präzipitins oder des Präzipitinogens zustande

kommt, mit der heterologes Präzipitinogen nicht reagiert, spricht im Sinne einer Spezifizität. Bevor wir aber diese Erscheinung der scheinbaren Nichtspezifizität der Reaktion einer Besprechung unterziehen, seien noch Versuche chemisch arbeitender Autoren angeführt. Diese Versuche beschäftigen sich mit der Präzipitation, hauptsächlich von dem Gesichtspunkte aus, ob diese Reaktion ein Reagens auf Eiweißkörper sei und ob es gelingt, die verschiedenen Eiweißkörper mittelst dieser Reaktion zu differenzieren. Die Frage, ob die Präzipitine als Reagens auf Eiweißkörper überhaupt zu betrachten sind, die Wassermann zuerst behandelte, wurde bereits in einem früheren Kapitel diskutiert. Dass man mit einzelnen Eiweißkörpern, die chemisch als einheitliche Körper aufgefasst werden, Präzipitine gewinnen kann, wurde ebenfalls erörtert. Hier soll nur entschieden werden, ob das Präzipitin gewonnen mit einem bestimmten Eiweißkörper, beispielsweise Globulin, nur mit Globulin reagiert oder auch mit Albumin oder einem anderen Eiweißkörper. Ueber diese Frage liegen zahlreiche Untersuchungen vor, auf die im einzelnen einzugehen im Rahmen dieser übersichtlichen Darstellung nicht möglich ist. Auch hier wie in allen übrigen Fragen dieser Lehre giebt es noch viele Widersprüche. Ide & Leblanc behaupten mit einzelnen Eiweißfraktionen (Eu- Pseudoglobulin, Hämoglobin) des Rinderserums spezifische Präzipitine für die einzelnen Fraktionen gewonnen zu haben. Hamburger fand, dass Kuhmilchalbumin beim Kaninchen ein Serum hervorrufe, welches nur Albumin und nicht Kaseïn fällt. Das durch Kaseïninjektionen gewonnene Präzipitin fällt nur Kaseïn und nicht Albumin. Aus diesen Versuchen schließt Hamburger, dass Kaseïn und Albumin sicher zwei voneinander verschiedene Körper waren. Obermayer & Pick, Umber, Rostoski, Michaelis & Oppenheimer, Landsteiner & Calvo u. a. fanden, dass die Spezifizität für die einzelnen Eiweißkörper einer bestimmten Tierart nicht zu Recht besteht. Obermayer & Pick behandelten Kaninchen mit den aus dem Eiklar dargestellten Eiweißkörpern. Die nach verschieden langer Behandlung gewonnenen Sera wurden auf die verschiedenen Körper geprüft. Es zeigte sich, dass nicht nur der zur Immunisierung verwendete Körper Niederschläge gab, sondern, dass auch andere Eiklarbestandteile in unregelmäßiger Reihe mit dem Serum reagierten.

Michaelis & Oppenheimer fanden ein Antirinderserumalbumin auch wirksam gegen Globulin. Ein Antialbumin gab auch mit Pseudoglobulin eine schwache Reaktion. Das Antiserumglobulin erwies sich wirksam für beide Globuline, nicht für Albumin. Das Euglobulin und Pseudoglobulin rufen Präzipitine hervor, die auf Globulin, nicht auf Albumin einwirken. Interessant ist die Beobachtung der beiden Autoren, wonach mit einem Vollserum ein Präzipitin erzeugt werde, welches auf Vollserum, Gesamtglobulin, Pseudo-Euglobulin wirkt, nicht auf Albumin. Mit Albumin gelang es jedoch ein Antialbuminpräzipitin zu gewinnen. (Nolf konnte mit Albumin aus Pferdeserum kein Präzipitin erzeugen.) Nach Michaelis & Oppenheimer besteht eine absolute chemische Spezifizität der Reaktion nicht. Es ist auch danach unmöglich an eine Verwertbarkeit der Reaktion zur qualitativen chemischen Trennung der verschiedenen Eiweißkörper desselben Tieres zu denken. Auch Obermayer & Pick nehmen an, dass die Reaktion der Immunprodukte, welche durch Injektion von verschiedenen Eiweißkörpern des Eiklars hervorgerufen wurden, einer absolut spezifischen Wirkung auf diese einzelnen

Eiweißkörper entbehrt. Den gleichen Standpunkt vertreten auf Grund ihrer Versuche auch noch UMBER, LANDSTEINER & CALVO, ROSTOSKI und andere.

Zunächst soll bemerkt werden, dass die Untersuchungen von UHLENHUTH und WASSERMANN, die die Spezifizität der Reaktion gerade zur Grundlage des forensischen Blutnachweises gemacht haben, zeigten, dass die Spezifizität der Reaktion nur durch quantitative Auswertung möglich ist. Es hat sich herausgestellt, dass dieselben Bestimmungen, die für den Nachweis der Spezifizität anderer Immunkörper, namentlich des Agglutinins Geltung haben, auch hier Anwendung finden müssen.

Da gerade vielfach gegen die feststehenden Prinzipien der Spezifizität der Immunitätsreaktionen (Agglutination) gesündigt wird, sei hier die Grundlage, auf der sich diese aufbaut, kurz berührt.

Die Spezifizität dieser Reaktionen liegt zunächst, wie bekannt, in der Qualität des funktionierenden Immunkörpers. Die antitoxische Wirkung des Diphtherie-Tetanusantitoxins ist eine spezifische in dem Sinne, als dieses bloß Diphtherie-Tetanustoxin zu neutralisieren imstande ist und kein anderes bisher bekanntes Toxin. Bei den Agglutininen treffen wir kompliziertere Verhältnisse an, hier müssen neben der Qualität der Wirkung der Immunsubstanz vielfach noch die quantitativen Verhältnisse berücksichtigt werden. Aus der Lehre von der Agglutination wissen wir, dass die Agglutinine trotz funktioneller Gleichheit vollständig different sein können. Das Typhusagglutinin, das Choleraagglutinin agglutinieren die zugehörigen Bakterien; trotz gleichartiger Funktion sind diese Substanzen doch verschieden, indem Choleraserum Typhusbazillen gar nicht beeinflussen und umgekehrt. Einer besonderen Auswertung bedarf es hier nicht, um die Verschiedenheit dieser beiden Agglutinine nachzuweisen. Ganz anders verhält es sich, wenn man zur Agglutination gewisser Bakterien Agglutinine benutzt, die mit artverwandten Bakterien gewonnen werden. Wenn man beispielsweise ein Typhusagglutinin, welches Choleravibrionen, Pestbazillen u. s. w. gar nicht agglutiniert, auf B. paratyphi, B. coli, Paracoli und andere artverwandte Bakterien einwirken lässt, so werden diese Bakterien agglutiniert und zwar in höheren Werten, als sie dem normalen Serum zukommen.*) Wird diese Agglutination durch ein und dasselbe Agglutinin oder durch verschiedene Agglutinine hervorgerufen? Ohne auf die Einzelheiten dieser interessanten Fragen eingehen zu wollen, die von PALTAUF in diesem Handbuch eingehend gewürdigt werden, sei angeführt, dass durch quantitative Auswertungen die Vielheit und Verschiedenheit der Agglutinine (Haupt-, Nebenagglutinine) eines Serums nachgewiesen werden kann.

Diese kurzen Bemerkungen über die Spezifizität der Bakterienagglutination und deren Nachweis mussten eingeschaltet werden, weil bei den Präzipitinen ganz ähnliche Verhältnisse angetroffen wurden. Dass mittelst der quantitativen Methode, die seit EHRLICH die Grundlage der Wertbemessung der Immunsubstanzen bildet, die Spezifizität dieser Reaktion nachgewiesen werden konnte, ist bereits erwähnt worden. Mittels dieser

*) Versuche die die Verwandtschaft der Bakterien mittelst der Agglutination und Präzipitation systematisch studiert hätten, liegen zur Zeit nicht vor. Es wäre denkbar, dass wir auf biologischem Wege zu einem natürlichen System der Bakterien gelangen dürften.

Methode hat KRAUS die Spezifizität für Bakterienpräzipitine, ULENHUTH, WASSERMANN und andere, dieselbe für tierische Präzipitine bewiesen. Den direkten Beweis für die Vielheit der Präzipitine hat ASCOLI mittels der von EHRLICH ausgearbeiteten Methode der elektiven Absorption erbracht. ASCOLI versucht hauptsächlich die Frage zu entscheiden, ob es nicht möglich wäre, die seitens chemisch arbeitender Autoren gehegten Zweifel gegen die Spezifizität der Reaktion, mittelst der bewährten Methode der Absättigung zu entkräften. ASCOLI behandelte Kaninchen mit einzelnen Eiweißfraktionen aus Rinderserum. Die Sera von diesen Tieren wurden, sobald sie sich als stark wirksam erwiesen hatten, zum Versuche verwendet. Es ergab sich nun, dass in denjenigen Fällen, in denen die Immunsera auf die homologen Fraktionen (nämlich diejenigen, die zur Immunisierung des betreffenden Tieres benutzt wurden), eingewirkt hatten, der weitere Zusatz der nicht homologen Fraktionen oder von Vollserum keinen Niederschlag mehr bewirkten. In den anderen Fällen dagegen, in denen die Wirkung des Serum auf nicht homologe Lösungen erschöpft war, hatten sie ihr Fällungsvermögen gegenüber den homologen bezw. oft auch gegen bestimmte andere, nicht homologe Fraktionen und gegen Vollserum nicht eingebüßt. Zum besseren Verständnis des Gesagten soll der Versuch ASCOLIS wiedergegeben werden.

Serum von Kaninchen mit Pferdeserum behandelt.

I. 20 Tr. Serum + 60 Tr. Euglobulinlösung = + nach 24 Stunden zentrifugiert, dann
  10 Tr. der klaren Flüssigkeit + 4 Tr. Pferdeserum = +
  10 Tr. » » » + 4 Tr. Euglobulinlösung = —
  10 Tr. » » » + 6 Tr. Pseudoglobulinlös. = +

II. 20 Tr. Serum + 60 Tr. Pseudoglobulinlösung = + nach 24 Stunden zentrifugiert, davon
  10 Tr. klare Flüssigkeit + 4 Tr. Pferdeserum = +
  10 Tr. » » » + 4 Tr. Euglobulinsösung = +
  10 Tr. » » » + 4 Tr. Pseudoglobulinlös. = —

III. 20 Tropfen Serum + 60 Tropfen Serumalbumin I Fr. = + nach 24 Stunden zentrif.
  10 Tr. der klaren Flüssigkeit + 4 Tr. Pferdes. = +
  10 » » » » + 6 » Serumalbumin I = —.

Serum von Kaninchen mit Pseudoglobulin behandelt.

I. 10 Tropfen Serum + 30 Tr. Euglobulin = + nach 24 Stunden zentrif., davon
  10 Tr. der klaren Flüssigkeit + 8 Tr. Euglob. = —
  10 » » » » + 8 » Pseudeugl. = +
  10 » » » » + 6 » Pferdes. = +

Die Versuche mit der Serumalbuminfraktion II, III fallen ganz gleich aus.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass es mittelst der elektiven Absättigung gelingt die einzelnen im Serum vorhandenen Präzipitine nachzuweisen, und auf diese Weise auch die Spezifizität der einzelnen Präzipitine. Interessant ist ein Versuch ASCOLIS mit Pseudoglobulin ausgeführt, der darauf schließen lässt, dass im Pseudoglobulin zum Unterschied vom Euglobulin viele Präzipitinogene enthalten sein dürften.

Sättigt man das mit Pseudoglobulin gewonnene Serum zunächst mit Euglobulin ab, lassen sich in der Flüssigkeit noch Präzipitine für Pseudoglobulin und Vollserum nachweisen. Wird dagegen das Immunserum mit Pseudoglobulin abgesättigt so hat es die präzipitierende Fähigkeit nicht nur für Pseudoglobulin, sondern auch für Euglobulin und Vollserum eingebüßt. Dieser Versuch und auch die anderen Versuche ASCOLIS lehren, dass der Präzipitation unter geeigneten Versuchsbedingungen eine Spezifizität auf die einzelnen auf chemischem Wege differenzierten Eiweißkörper zukommen könnte. Diesen Versuchen ASCOLIS stelle ich die mir durch die Freundlichkeit der Herren OBERMAYER & PICK zur Verfügung gestellten Versuchsresultate entgegen.

Aus 300 ccm Rinderserum werden durch fraktionierte Ammoniumsulfatfällung die Euglobulin- und Pseudoglobulinfraktion dargestellt und beide so gewonnenen Globuline durch wiederholte Fällungen derart gereinigt, dass das Euglobulin kein nachweisbares Pseudoglobulin enthält und ebenso das Pseudoglobulin von jeder durch Salzfällung merklichen Verunreinigung mit Euglobulin frei ist. Die beiden endlich erhaltenen gut abgepressten Fällungen werden in Wasser gelöst, in der Weise, dass die Euglobulinlg. 3mal 85proz. ist, die Pseudoglobulinlg. 2mal 27 % Substanz enthält. Das Verhalten gegenüber einem Kaninchenrinderimmunserum bei der Lösung sowie eines Rinderserums war in nachfolgenden Verdünnungen festgestellt worden:

	unverdünnt	10mal vdt.	100mal vdt.	200mal vdt.	1000mal vdt.	5000mal vdt.
Pseudoglob.-lg.	neg.	auch nach mehreren Stund. negat. nach 12 St. ein leichtes Depôt	massiger, rasch auftr. Ng.	massiger Ng.	massiger aber schwächer als früher	leichte Fällg.
Euglobulin-lg.	neg.	auch negativ nach 12 St. erst ein leichtes Depôt	reichlicher rasch auftr. Ng.	massiger Ng.	massiger Ng.	schwacher Ng.

	unverdünnt	5mal vdt.	10mal vdt.	50mal vdt.	100mal vdt.
Rinderserum	negat.	neg.	erst nach 24 St. leichtes Depôt	nach einigen Stunden starker Ng.	rasch auftr. massiger Ng.
	200mal vdt.	400mal vdt.	1000mal vdt.	3000mal vdt.	10000mal vdt.
	dass.	dass.	massiger Ng.	massiger Ng.	negativ

Nunmehr wird ein Teil der beiden Globulinlösungen, sowie des Rinderserums mit physiologischer NaCl-Lg. auf diejenige Verdünnung gebracht, bei der das stärkste Präzipitat auftrat, das ist die 100malige Verdünnung und mit diesen so verdünnten Lg. werden folgende Proben aufgestellt: Je 1 ccm dieser Verdünnungen wird mit 1 ccm unverdünnten Immunserums versetzt, diese Proben 12 Stunden bei Bruttemperatur stehen gelassen, hierauf zentrifugiert und die klaren Lösungen von den entstandenen reichlichen Niederschlägen abgehoben; die so erhaltenen Filtrate werden folgendermaßen geprüft:

a) Filtrat des Euglobulinpräzipitates.

$^1/_2$ ccm d. Filtr. + $^1/_2$ ccm $^1/_{100}$ mal vdt. Euglobulinlg.	Alle Proben bleiben selbst nach 24 St. klar.
$^1/_2$ ccm » » + $^1/_2$ ccm $^1/_{100}$ mal vdt. Pseudoglobulinlg.	
$^1/_2$ ccm » » + $^1/_2$ ccm $^1/_{100}$ mal vdt. Rinderserums.	

b) Filtrat des Pseudoglobulinpräzipitates.

$^1/_2$ ccm d. Filtr. + $^1/_2$ ccm $^1/_{100}$ f. vdt. Pseudogloblg.	Alle Proben bleiben selbst nach 24 St. klar.
$^1/_2$ ccm » » + $^1/_2$ ccm $^1/_{100}$ f. vdt. Eugloblg.	
$^1/_2$ ccm » » + $^1/_2$ ccm $^1/_{100}$ f. vdt. Rinderser.	

c) Filtrat des Rinderserumpräzipitates.

$^1/_2$ ccm d. Filtr. + $^1/_2$ ccm $^1/_{100}$ f. vdt. Rinderser.	Alle Proben bleiben selbst nach 24 St. klar.
$^1/_2$ ccm » » + $^1/_2$ ccm $^1/_{100}$ f. vdt. Euglobullg.	
$^1/_2$ ccm » » + $^1/_2$ ccm $^1/_{100}$ f. vdt. Pseudogllg.	

d) Kontrolle der Immunserumverdünnung.

Kaninchenrinderimmunserum wird mit dem gleichen Volumen physiologischer NaCl-Lg. verdünnt und von dieser Lg. je $^1/_2$ ccm mit je $^1/_2$ ccm 100mal verdünnter Euglobulin-, Pseudoglobulinlösung und Rinderserums versetzt. In allen Proben treten rasch starke Trübungen auf und nach kurzer Zeit reichliche Niederschläge.

Neben der Methode der Absättigung versucht Ascoli durch entsprechende Auswahl der Tiere, ähnlich wie es Wassermann gethan hat, den Nachweis der Vielheit der Präzipitine zu erbringen. Ascoli gelangt auf Grund dieser Versuche zu dem Schlusse, dass verschiedene Tiere gegen dieselben Substanzen zum Teil verschiedene Präzipitine bilden können. Zu gleichen Resultaten gelangte auch v. Dungern. Die Sera von Kaninchen, die mit Plasma von Maja squinado gleichmäßig behandelt waren, verhielten sich nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschieden. v. Dungern glaubt, dass diese Beobachtungen sich ungezwungen nur dadurch erklären lassen, das jedes Präzipitin nicht eine einheitliche Substanz darstellt, sondern aus einer Reihe von Partialpräzipitinen zusammengesetzt ist. Jedem einzelnen Präzipitin entspricht eine besondere bindende Gruppe der präzipitablen Substanz, die entweder für die betreffende Krebsart spezifisch ist oder aber auch bei einer oder mehreren anderen Krebsarten vorkommen kann. Die Plasmaeiweiße sind nach v. Dungerns Ausführungen als komplexe Körper aufzufassen, welche verschiedene reaktionsfähige Molekülkomplexe besitzen. Durch Absättigungsversuche, ähnlich wie sie Ascoli ausgeführt hatte, gelingt es v. Dungern die in seinem Buche »die Antikörper« entwickelte Anschauung über die Vielheit der Präzipitine und deren Spezifizität wesenlich zu stützen.

Nach dem vorausgehenden dürfte es klar sein, dass man mit vollem Rechte die Wirkung der Präzipitine als spezifisch anzusehen hat*). In der Artspezifizität dieser Reaktion liegt auch ihre weitgehende Bedeutung.

---

*) Die Frage ob es mittelst der Präzipitine gelingt Eiweißkörper derselben Tierart wie Wassermann, Ascoli glauben zu differenzieren, muss ich derzeit nach den einander widersprechenden Versuchen von Ascoli, Obermayer & Pick unentschieden lassen.

Ueber das quantitative Verhalten der reagierenden Körper.

Die quantitativen Verhältnisse zwischen präzipitinogener Substanz und Präzipitin sind von verschiedenen Autoren zum Gegenstand ihres Studiums gemacht worden. In eingehender Weise haben sich mit dieser Frage die Arbeiten von EISENBERG, LEBLANC, MÜLLER und v. DUNGERN beschäftigt. KRAUS & v. PIRQUET erwähnen kurz die Bindungsverhältnisse bei der Bakterienpräzipitation.

Aus allen diesen Arbeiten geht nun klar hervor, dass das Präzipitinogen an das Präzipitin, welcher Art auch immer diese beiden Körper sein mögen, gebunden wird, dass demnach beide Stoffe an der Reaktion quantitativ beteiligt sind.

Die Bindung folgt einem eigentümlichen Gesetze, indem von der gleichen Menge Präzipitinogens nicht immer nur die einfache Menge Präzipitin gebunden wird, sondern bei zunehmender Menge der letzteren wird auch mehr gebunden, d.h. die absolute Bindungsgröße wächst. Je größer jedoch die zugegebene Präzipitinmenge wird, desto geringer wird das gebundene Plus desselben, die relative Absorption, ausgedrückt durch den Absorptionskoëffizienten i.e. das Verhältnis zwischen gebundener und zugegebener Präzipitinmenge, wird geringer. Kurz ausgedrückt: Bei gleichbleibender Menge der präzipitinogenen Substanz und bei Zunahme des Präzipitins wächst die absolute Absorptionsgröße, während die relative fällt. Graphisch ausgedrückt würde eine Kurve entstehen, die anfangs steil ansteigt und sich dann allmählich abflacht.

Die Menge des Präzipitinogens hat für die Bindung des Präzipitins eine viel geringere Bedeutung als die des letzteren.

Nach EISENBERG würde die Zunahme der Bindung bei steigender Konzentration des Präzipitinogens nur der relativen Verdünnung des Präzipitins entsprechen.

EISENBERG hat dann weiter noch beobachtet, dass neben dem Präzipitum immer noch Ueberschüsse beider reagierender Körper vorhanden seien. Nach EISENBERG kommt es zwischen den reagierenden Körpern nach Ablauf der Reaktion zu einem Gleichgewichtszustand, der nur dadurch gestört werden könne, dass von neuem eine der beiden Substanzen zugegeben wird. MÜLLER konnte demgegenüber bei seinen Versuchen mit Laktoserum, v. DUNGERN bei solchen mit Serumpräzipitinen keine in Lösung bleibenden Ueberschüsse beider reagierender Körper nebeneinander finden. v. DUNGERN meint, dass die Befunde EISENBERGS schon wegen ihrer Inkonstanz nicht durch das Massenwirkungsgesetz, sondern vielmehr durch das Vorhandensein von Partialpräzipitinen erklärt werden können.

Nach den Versuchen v. DUNGERNS soll das Präzipitinogen und Präzipitin denselben Bindungsgesetzen, denen sie in vitro folgen, auch im Organismus unterworfen sein.

Der Absorptionseffekt ist ausschließlich abhängig von der absoluten Menge der beiden reagierenden Substanzen und wird nicht beeinflusst vom Volumen des Mediums. Auch die Menge des ausfallenden Niederschlages ist von der Menge der aufeinander wirkenden Faktoren abhängig. Sie nimmt im allgemeinen zu bei gleichbleibender Menge Präzipitinogens und zunehmender Präzipitin. (MICHAELIS & OPPENHEIMER, SCHUR.)

Giebt man zu gleichen Mengen Präzipitins abfallende Mengen Präzipitinogen, so konnte MOLL ein langsames Ansteigen der Niederschlagsbildung bei zunehmender Verdünnung des Präzipitinogens beobachten, bis von einem bestimmten Punkte an der Niederschlag immer geringer wurde um schließlich nicht mehr aufzutreten.

SCHUR, der in einem weiteren Kapitel auf die quantitativen Verhältnisse eingehend zu sprechen kommt, fand bei Zugabe steigender Dosen Präzipitinogens zu gleichen Mengen Präzipitins Anstieg der Niederschlagsmenge bis zu einem gewissen Optimum, worauf sie wieder fiel.

Das anfangs erwähnte Bindungsgesetz bei der Präzipitinreaktion steht nicht vereinzelt da, es konnten ganz ähnliche Gesetze für die Hämolysine (EHRLICH & MORGENROTH), Agglutinine (EISENBERG & VOLK), Bakterienhämolysine (VOLK) gefunden werden, so dass wir wohl dessen allgemeine Giltigkeit für die meisten Immunitätsreaktionen annehmen können.

Für die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin, Antitoxin, Agglutinin, agglutinogener Substanz stellte ARRHENIUS jüngst auf Grund der quantitativen Bestimmungen einfache Gleichungen auf, die deren Zugehörigkeit zum GULDBERG-WAAGEschen Gesetze dokumentieren. Ob die Präzipitinbindung demselben Gesetze folgt, lässt sich bestimmt nicht behaupten, da genauere Untersuchungen bisher darüber nicht vorliegen.

Ueber spezifische und nichtspezifische Hemmungen der Reaktion.

Die spezifischen Hemmungen der Präzipitation haben ihre Ursache in den sogenannten Präzipitoïden. Unter Präzipitoïden verstehen wir, wie bereits in einem der früheren Kapitel auseinandergesetzt wurde, modifiziertes Präzipitin oder Präzipitinogen. Durch die verschiedensten Einflüsse (physikalische, chemische) gelingt es, wie wir wissen, die reagierenden Substanzen derart zu verändern, dass sie ihre koagulierende oder koagulable Fähigkeit einbüßen, ihre spezifische Bindungsfähigkeit jedoch beibehalten. Diese Modifikation lässt sich sowohl am Präzipitin als auch am Präzipitinogen nachweisen. Hand in Hand mit diesem Abbau, wenn man so sagen darf, erfährt das Präzipitoïd des Präzipitins eine erhöhte Avidität dem Präzipitinogen gegenüber als sie dem intakten Präzipitin zukommt. In dieser erhöhten Avidität des Präzipitoïds ist die Ursache der spezifischen Hemmung, über die im folgenden die Rede sein soll, gelegen. Dass eine derartige höhere Avidität auch dem Präzipitoïd der präzipitinogenen Substanz zukommt, ist bis jetzt nur von EISENBERG festgestellt worden.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen seien in Kürze die Versuche angeführt, die diese Thatsachen aufgedeckt und unserem Verständnis nähergebracht haben. Als erster hat sich KRAUS, wie aus den Angaben PALTAUFS in der Diskussion zum Vortrage GRUBERS hervorgeht (Sitzungsber. der Gesellschaft d. Aerzte, Wiener kl. W. 1901), mit dem Phänomen der spezifischen Hemmung beschäftigt. Später hat KRAUS in Gemeinschaft mit v. PIRQUET darüber weitere Versuche angestellt. Anschließend an die Beobachtung von PICK, wonach das Typhuspräzipitin auf 58—60° erwärmt seine präzipitierende Fähigkeit verliert, haben KRAUS und v. PIRQUET die Frage zunächst zu entscheiden versucht, ob das Präzipitin zerstört ist oder bloß seine koagulierende Eigenschaft eingebüßt hat. Wie aus dem vorangehenden hervorgeht, ist es gelungen nachzuweisen, dass das Typhusserum bloß seine fällende Eigenschaft verliert, dass es aber imstande ist die Bildung von Niederschlägen nach Zusatz eines aktiven Präzipitins

zu verhindern. Auch Pick hat die Erscheinung der Hemmung durch erhitztes Präzipitin beobachtet, kommt aber auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, dass durch Erwärmen des Typhus- oder Choleraserums eine neue koagulinhemmende Substanz unabhängig vom Koagulin entstehe.

Durch unsere Versuche sind wir dazu gekommen diese Annahme von Pick abzulehnen. Der Versuch, welcher zum Ausgangspunkt der Lehre von Präzipitoïden geworden ist, zeigt, dass die hemmende Substanz nichts anderes sein kann als modifiziertes Präzipitin.

Versuch: a) 5 ccm Cholerafiltrat + 0,5 ccm inakt. Choleraserums nach 10 Stdn. kein Niedschlag,
+ 0,5 » akt. Serum nach 10 Stdn. kein Niederschlag,
+ 10 » Cholerafiltrat nach 10 Stdn. typ. Niederschlag,
b) 5 ccm Cholerafiltrat + 0,5 » inakt. Choleraserums nach 10 Stdn. kein Niederschlag,
+ 10 » Cholerafiltrat nach 10 Stdn. kein Niederschlag,
+ 0,5 » aktives Serum nach 10 Stdn. typ. Niederschlag,
c) 15 ccm Cholerafiltrat + 1,0 » inakt. Serum nach 10 Stdn. kein Niederschlag,
+ 1,0 » aktives Serum nach 10 Stdn. typ. Niederschlag,

Diese Versuche, im welchen nach Zusatz von Filtrat und inaktiviertem Serum nach neuerlichem Zusatz von aktivem Serum Niederschläge erst dann entstanden sind, wenn Filtrate wieder zugesetzt werden, lassen deutlich erkennen, dass die Niederschlagshemmung bloß von dem Verhältnisse der Menge des inaktivierten Serums zur Menge des Präzipitinogens abhängig sein dürfte. Dass die niederschlaghemmende Substanz nicht auf das Präzipitin einwirken könne, wie es Pick aus seinen Versuchen ableitet, geht aus folgendem Versuch hervor:

Versuch: a) 0,5 ccm inaktiv. Choleraserum + 0,5 aktives Choleraserum, nach 10 Stunden dazu
+ 5 » Filtrat nach 10 Stunden kein Niederschlag,
+ 10 aktives Filtrat nach 10 Stunden typ. Niederschlag,
b) 0,5 ccm inaktiv. Choleraserum + 1,0 aktives Choleraserum, nach 10 Stunden dazu
+ 15 Cholerafiltrat nach 10 Stunden typ. Niederschlag,
c) 1 ccm inaktives Choleraserum + 1,0 aktives Choleraserum, nach 10 Stunden dazu
+ 10 Cholerafiltrat nach 10 Stunden kein Niederschlag.

Diese Versuche lehren, dass die niederschlagshemmende Substanz nicht auf das Präzipitin eingewirkt haben konnte, da doch sonst kein Niederschlag hätte entstehen dürfen. Diese und die früheren Versuche lassen nur den Schluss zu, dass die hemmende Substanz das Präzipitinogen bindet und aus diesem Grunde niederschlagshemmend wirkt. Wählt man

die Versuchsbedingungen derart, dass das inaktivierte Serum die vorhandene Menge des Präzipitinogens vollständig bindet, so kann nach neuerlichem Zusatze eines aktiven Serums kein Niederschlag entstehen. Es kommt erst dann zur Bildung von Niederschlägen, wenn eine überschüssige Menge Präzipitinogen zugesetzt wird, die von dem frei gebliebenen Präzipitin gefällt werden kann.

Die erhöhte Avidität des modifizierten Präzipitins konnte durch folgende Versuche nachgewiesen werden:

Versuch: 5 ccm Cholerafiltrat + 0,5 akt. altes Choleraserum nach 24 Stunden typ. Niederschlag.
5 » » + 1,0 » » » nach 24 Stunden kein Niederschlag,
5 » » + 2,0 » » » nach 24 Stunden kein Niederschlag,
15 » » + 2,0 » » » nach 24 Stunden typ. Niederschlag.

In diesem Versuche tritt die merkwürdige Erscheinung zu Tage, dass geringere Mengen eines Präzipitins Niederschläge zu erzeugen imstande sind, die bei Zusatz großer Mengen ausbleiben. Aendert man die Versuchsanordnung in der Weise, dass man eine größere Menge Filtrat nimmt, die Menge der Präzipitine gleich lässt, so treten dann Niederschläge auf. Die Serummengen, die bei geringeren Präzipitinogenmengen sich als unwirksam erwiesen haben, erzeugen bei größeren Mengen präzipitinogener Substanz typische Niederschläge.

Wenn wir nach einer Erklärung für diese paradoxe Erscheinung suchen, so finden wir dieselbe, wenn wir uns an die früher besprochene Konstitution des Präzipitins halten. Mit der Annahme, dass das Präzipitin durch äußere Einflüsse zum Teil modifiziert ist, zum Teil seine koagulierende Fähigkeit eingebüßt hat, die bindende aber gleichzeitig eine erhöhte Avidität gewinnt, lässt sich die beschriebene Erscheinung erklären. Die geringe Serummenge enthält so wenig abgebautes Präzipitin, dass das Präzipitinogen nicht vollständig vom Präzipitoïd gebunden wird. Es bleibt ein Ueberschuss frei, der genügt um mit dem intakten Präzipitin Niederschlag zu geben. Setzen wir aber zu der gleichen Menge präzipitinogener Substanz eine größere Menge Präzipitin zu, so vermehren wir gleichzeitig die Menge der bindenden i. e. avideren Substanz. Diese letztere besetzt nun vermöge ihrer größeren Avidität das Präzipitinogen, so dass entweder dieses vollständig gebunden ist oder nur so wenig überschüssig ist, dass die Menge nicht genügt, um von dem intakten Präzipitin gefällt zu werden. Vermehren wir in diesem Versuche die Menge des Präzipitinogens, so bekommt man typische Niederschläge.*)

Dass diese Erscheinung auch anderweitig beobachtet ist, geht aus den Versuchen von Eisenberg & Volk hervor, die Agglutinoïde bei modifizierten Agglutininen nachgewiesen haben. Neisser & Doering, Wechsberg beschrieben Ambozeptoroïde i. e. Ambozeptoren, die eine größere Avidität haben

*) Nach den in letzter Zeit angestellten Versuchen von Kraus & Joachim dürften sich die Verhältnisse noch komplizierter gestalten als sie bisher beschrieben sind. Kraus & Joachim finden das Bakterienpräzipitin nicht einheitlich, sondern wie früher bereits ausgeführt wurde aus zwei Präzipitinen zusammengesetzt. Das eine Präzipitin verliert seine präzipitierende Fähigkeit bei 62°, das andere nicht. Nach einem vorläufigen Versuche wird das labilere Präzipitin leichter abgebaut als das andere. Das bisher bekannte Präzipitoïd dürfte dem labileren Präzipitoïd entsprechen. Ob auch das andere stabilere Präzipitin in Präzipitoïde spontan übergeht, ist bisher nicht entschieden. Diese Fragen müssen nach den Versuchen von Joos und unseren Versuchen sowohl für Agglutinine als auch für Bakterienpräzipitine erst studiert werden.

als normale Ambozeptoren. Weit mehr interessiert uns aber hier die Frage, ob auch für die anderen Präzipitine derartiges beobachtet wurde. Wie aus den Arbeiten von Müller, Eisenberg, Michaelis & Oppenheimer hervorgeht, lassen sich ganz gleiche Verhältnisse an den tierischen Präzipitinen nachweisen, wie sie eben bei Bakterienpräzipitinen beschrieben wurden.

Müller konnte durch Einwirkung höherer Temperaturen auf Laktoserum konstatieren, dass dasselbe die Eigenschaft erworben hatte, frisches aktives Serum in seiner präzipitierenden Wirkung zu hemmen. Nachdem Müller alle Möglichkeiten, die die Ursache dieser hemmenden Wirkung des erwärmten Laktoserums sein könnten, in Diskussion gezogen hatte, und gezeigt hatte, dass es nicht an der physikalischen Beschaffenheit des Serums, nicht in den Kalkverhältnissen, nicht in der Einwirkung auf Präzipitine gelegen ist, geht er daran nachzuweisen, dass die hemmenden Substanzen aus dem Präzipitin hervorgehen dürften. Wird aktives Laktoserum mit so viel Milch versetzt als dasselbe auszufällen vermag und auf diese Weise seines Präzipitins beraubt, so vermag die nach Entfernung des Niederschlages gewonnene inaktivierte Flüssigkeit nicht hemmend zu wirken. Dieser Versuch lehrt demnach, dass die hemmende Substanz in genetischer Beziehung zum Laktopräzipitin steht und dass aus diesem direkt die hemmenden Substanzen »Präzipitoïde« hervorgehen. Ein weiterer Versuch Müllers bestätigt vollkommen diese Annahme. Nachdem Müller fand, dass das wirksame Laktopräzipitin im Euglobulin und nicht in der Pseudoglobulin- und Albuminfraktion des Serums nachweisbar ist, ging er daran, die hemmende Substanz in den einzelnen Fraktionen zu suchen. Müller gelang es bei entsprechender Versuchsanordnung zu zeigen, dass durch Inaktivierung nur diejenige Fraktion (Euglobulin) hemmende Eigenschaften erworben hat, in der das Präzipitin enthalten war, den anderen Fraktionen kam keine hemmende Eigenschaft zu. Auf Grund dieser Versuche glaubt Müller annehmen zu können, dass die hemmenden Substanzen als Präzipitoïde, als Präzipitinderrivate aufzufassen sind. Zu gleichlautenden Resultaten gelangt auch Eisenberg, welcher mit inaktiviertem Serumpräzipitin spezifisch hemmende Wirkungen hervorrufen konnte. Auch Eisenberg gelangt zu dem Schlusse, dass die hemmenden Substanzen aus dem präexistierenden Präzipitin hervorgehen und ebenso wie das intakte Präzipitin das Präzipitinogen zu binden imstande ist. Neu ist in den Versuchen von Eisenberg die festgestellte Thatsache, dass auch dem modifizierten Präzipitinogen (Präzipitoïd) gleiche Eigenschaften zukommen, wie dem Präzipitoïd des Präzipitins. Durch 1—1½ stündiges Erhitzen einer verdünnten Hühnereiweißlösung verliert nach Eisenberg dieselbe die Präzipitierbarkeit, behält dabei das Bindungsvermögen für Präzipitin. Das erhitzte Eiweiß hat außerdem die Fähigkeit erworben die Präzipitation unerhitzter Eiweißlösungen durch ein Präzipitin zu hemmen. Das erhitzte Eiweiß besetzt infolge der erhöhten Avidität das Präzipitin, so dass dieses nicht mehr mit dem nativen Eiweiß reagiert. Aus diesen Versuchen Eisenbergs geht die vollkommene Analogie der Funktionen der Präzipitoïde des Präzipitinogens mit denen der Präzipitine hervor.

Michaelis, der anfangs die Präzipitoïde nicht anerkennen wollte, kommt auf Grund weiterer Untersuchung zu gleichen Resultaten wie Kraus, Müller, Eisenberg. Michaelis zeigt, dass die Wirkung der Präzipitoïde eine spezifische sei, insofern, als normalen Seris eine spezif. hemmende Eigenschaft nicht zukommt. Mit großen Mengen 0,5—1,0 ccm Serum vom Pferd, Ziege kann man die Wirkung der Präzipitine aufheben. Die hemmende Wirkung der spezifischen Präzipitoïde äußert sich schon in geringen Mengen und zwar nur auf das homologe Präzipitinogen. Das Präzipitoid des Pferdepräzipitins hemmt die Präzipitation im Pferdeserum, nicht aber die des Ziegen-

präzipitins auf Ziegenserum, nicht die des Menschenpräzipitins auf Menschenserum.

Neben dieser Hemmung durch erhitztes Serum (Präzipitoïde) können spezifische Hemmungen durch nicht erhitztes Präzipitinogen hervorgerufen werden. Dass erhitzte Eiweißlösungen (Präzipitoïde des Präzipitinogens) hemmend wirken können, wurde bereits erwähnt. MICHAELIS zeigt, dass das intakte Präzipitinogen im Ueberschuss zugesetzt die Niederschlagsbildung in spezifischer Weise hemmen kann und den bereits entstandenen Niederschlag lösen kann. Diese letztere Beobachtung ist auch von MÜLLER, EISENBERG beschrieben und hat ihre Besprechung im Kapitel über Präzipitate erfahren. Der Mechanismus dieser spezifischen Hemmung durch Ueberschuss präzipitinogener Substanz ist nicht klargestellt. EISENBERG, ROSTOSKI, MOLL, SCHUR haben gleiches beobachtet. EISENBERG erklärt die Hemmung durch Lösung des Niederschlages im Ueberschuss des Präzipitinogens, sowie Alkalialbuminat durch Säure gefällt wird und im Ueberschuss wieder gelöst werden kann. MOLL widerspricht dieser Auffassung EISENBERGS, indem er nachzuweisen versucht, dass der Ueberschuss der reagierenden Substanz den Niederschlag nicht löst, sondern dessen Entstehen hemmt. Bestimmtes über den Mechanismus der spezifischen Hemmung durch Ueberschuss der Präzipitinogene lässt sich aus den vorliegenden Arbeiten nicht behaupten. Unsere Auffassung, die allerdings nur hypothetisch ist, würde dahin gehen, dass Präzipitoïde des Präzipitinogens die Ursache dieser Erscheinung ausmachen.

Neben diesen spezifischen Hemmungen der Reaktion, hervorgerufen durch spezifische Präzipitoïde, kennen wir noch Faktoren, die zwar auch eine Niederschlagshemmung bedingen, denen aber eine spezifische Wirkung nicht zukommt.

Einzelne Autoren (LANDSTEINER & HALBAN, MICHAELIS u. a.) haben die Beobachtung gemacht, dass normale Sera die Wirkung der Präzipitine zu beeinträchtigen imstande sind. Diese Art der Hemmung ist wie Versuche von MICHAELIS lehren nicht spezifischer Natur Die Kenntnis dieser Thatsache ist insofern von Wichtigkeit, als deren Vernachlässigung bei der praktischen Verwertbarkeit der Reaktion (forensischer Blutnachweis) die Fehlerquelle grober Irrtümer sein könnte.*)

Dass bestimmte Säure und Alkaleszenzgrade die Bildung von Niederschlägen zu beeinflussen vermögen, wurde bereits hervorgehoben. Auch Salze haben einen bestimmenden Einfluss auf die Präzipitation. Dass Salze bei der Agglutination der Bakterien eine Rolle spielen, ist aus den Untersuchungen von JOOS bekannt. Die Arbeiten von PICK, ROSTOSKI, MÜLLER, HAMBURGER, EISENBERG haben auf die Rolle der Salze für die Präzipitation hingewiesen. ROSTOSKI hat festgestellt, dass die Präzipitatbildung bei Abwesenheit von Salzen nicht erfolgt, eine Thatsuche, die auch für die Agglutination, wie zuerst JOOS gezeigt hat, zu Recht besteht.

---

*) Nach Versuchen SCHURS hat auch die Hemmung der Präzipitation durch heterologe Sera spezifischen Charakter. Kräftige Immunsera geben mit vielen Tierseren heterologe Reaktionen. Niemals tritt positive Reaktion auf, wenn man ein Immunserum mit dem Serum jener Tierart der es entstammt versetzt. In analoger Weise hemmen heterologe Sera die homologe Reaktion mit einziger Ausnahme des heterologen Serums jener Tierart, der das Immunserum entstammt.

Hemmende und fällende Fähigkeit sind am stärksten bei homologen Normalseren ausgesprochen, werden mit abnehmender Verwandtschaft der Tierart mit heterologen Seren immer schwächer und fehlen dem Serum jener Tierart, dem das Immunserum entstammt.

Ueber die praktische Verwertbarkeit der spezifischen Präzipitation.

Von

H. Schur.

Der Entdeckung der biologischen Reaktionen folgte sehr bald ihre praktischen Verwertung in der forensichen Medizin. Schon im Jahre 1900 machte L. Deutsch in einem Vortrage den Vorschlag, die durch Immunhämolysine hervorzurufende Hämolyse zur Untersuchung von Blutspuren für die forensische Medizin zu verwerten. Da jedoch das gewöhnlich zur Untersuchung gelangende Material in mehr oder weniger veränderten Blutspuren besteht, konnte diese Methode keine Anhänger gewinnen. Es war dann A. Wassermann, der im April 1900 die Verwertung der Präzipitine für die praktische Differenzierung menschlichen und tierischen Eiweißes vorschlug, und diese Methode wurde sodann von Uhlenhuth, Wassermann & Schütze speziell für die forensische Untersuchung des Eiweißes in alten Blutflecken ausgearbeitet. Uhlenhuths großes Verdienst ist es dabei, als erster gezeigt zu haben, dass selbst kleinste alte Blutspuren noch positive Reaktion geben, dass also die Methode gerade für forensische Zwecke sehr brauchbar wäre.

Zahlreiche Nachuntersucher, wie Stern, Dieudonné, Mertens, Ziemke, Ogier, Nuttall, Ferrai und Stockis, bestätigten die Befunde dieser Autoren, und demonstrierten die Brauchbarkeit der neuen Methode in praktischen Fällen.

Schon in seiner ersten diesbezüglichen Arbeit warf Uhlenhuth die Frage auf, ob nicht auch Affenblut auf Menschenimmunserum mit Niederschlagbildung reagiere. In ihrer fast gleichzeitig, und unabhängig von Uhlenhuth ausgeführten Arbeit, wiesen nun Wassermann & Schütze nach, dass dies thatsächlich der Fall sei. Nuttall und Stern bestätigten dann diese Beobachtung. Speziell die Untersuchungen Nuttalls ergaben in Bestätigung älterer Angaben, dass die Spezifizität der biologischen Reaktion eine quantitative sei. Das Immunserum reagiert nicht bloß mit dem Normalserum, das zu seiner Herstellung verwendet wurde, dem homologen Serum, sondern auch mit fremden (heterologen) Seren, wenn die Tierart, welcher dieses Serum entstammt, mit der Tierart, der das homologe Serum entstammte, näher verwandt ist. Doch ist die heterologe Reaktion schwächer als die homologe. Durch die Arbeiten von Kratter, Okamoto, Kister & Wolff, Strube und Nuttall wurde erwiesen, dass bei Verwendung hochwertiger Sera für alle Säugetierimmunsera alle Säugetiernormalsera als verwandt zu gelten haben. Durch diese Arbeiten wurde gezeigt, dass bei positivem Ausfall der biologischen Reaktion also ein Irrtum nicht bloß zwischen nächst verwandten Tieren, (Mensch und Affe, Hammel und Ziege, u. s. w.) sondern auch zwischen allen Säugetieren möglich sei, da alle die »Säugetier-Reaktion« (Nuttall) geben können. Diese Möglichkeit ist natürlich viel bedeutungsvoller, als die zuerst angenommene. Sollte die Methode forensisch brauchbar bleiben, so mussten Kautelen geschaffen werden, die eine Verwechslung der verschiedenen Tierblutarten ganz unmöglich machten. Da es sich hier um quantitative Differenzen handelt, mussten sich die Untersuchungen auf diese richten. Wir verdanken vor allem Kister & Wolff, sowie Wassermann & Schütze sehr aufklärende Versuchsreihen. Gestützt auf die Angaben dieser Autoren, sowie auf die Untersuchungen über die quantitativen Verhältnisse der Hemmung

durch überschüssige Normalsera von Halban & Landsteiner, Obermayer & Pick, Lemoine & Linossier, Rostoski, Michaelis und Eisenberg, sowie auch auf unsere eigenen quantitativen Untersuchungen sind wir jetzt in der Lage, die quantitativen Verhältnisse der Präzipitinreaktion so zu überblicken, dass aus einer allgemeinen Darstellung derselben schon hervorgeht, unter welchen Umständen die Reaktion sichere Resultate ergiebt. Es mögen deshalb diese zunächst kurz besprochen werden.

Für meine eigenen quantitativen Bestimmungen benutzte ich, ähnlich wie Nuttall die volumetrische Messung des Präzipitats. Mehrere Versuche, das Präzipitat zu wägen, scheiterten daran, dass dasselbe durch kein Filter zurückgehalten wurde. Ein Versuch, durch Stickstoffbestimmung der verwendeten Sera und der durch Absedimentieren vom Präzipitat befreiten Mischung beider Seren den Stickstoffgehalt des Präzipitats zu ermitteln, ergab, dass der Verlust an Stickstoffen der Serummischung so gering war, dass er innerhalb der Versuchsfehler blieb. Die Menge des Präzipitats ist also jedenfalls eine

(0,03 ccm Normalserum + 1/4, 1/2, 1, 2 und 10 ccm Immunserum.)

minimale. Dagegen ergab die volumetrische Methode recht gute Resultate. Sie ist selbstverständlich ungenau, aber da der Niederschlag sehr voluminös ist, so reicht sie aus, um jene Schlüsse zu stützen, die wir aus den mit ihr gewonnenen Resultaten ziehen wollen.

Zu den Untersuchungen verwendete ich kleine ca. 3 ccm fassende dickwandige Glasröhrchen, die an ihrem unteren Ende in einen schmalen cylinderförmigen in $^1/_{40}$ ccm geteilten Ansatz ausliefen. In diese Röhrchen wurden die betreffenden Sera in den beabsichtigten Verhältnissen und Konzentrationen gebracht, die Proben dann durch 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt, mit Hilfe passender Holzhülsen zur Absetzung des Präzipitats zentrifugiert und die Höhe desselben einfach abgelesen. Als Maßeinheit galt der Abstand zweier Teilstriche.

Um die Dichte des Niederschlages relativ gleichmäßig zu erhalten, wurde immer gleich lang (ca. 20 Minuten) und mit der gleichen Tourenanzahl zentrifugiert.

Die Resultate dieser Untersuchungen sind folgende:

Giebt man zu konstanten Mengen Normalserum wechselnde Mengen homologen Immunserums, so erhält man mit wachsenden Mengen Immunserum wachsende Mengen Präzipitat. Die Zunahme nimmt mit wachsenden Mengen Immunserum immer mehr ab, so dass wir endlich zu einem Punkte kommen, wo diese Zunahme unmerklich wird. Die Reaktion verläuft ungefähr nach umstehender Kurve.

Versetzt man dagegen konstante Mengen Immunserum mit wechselnden Mengen Normalserum, so verläuft die Reaktion nach folgender Kurve:

(0,5 ccm Immunserum + 1/32, 1/16, 1/8, 1/4, 1/2, 1 ccm Normalserum.

d. h. die Präzipitate nehmen mit wachsenden Mengen Normalserum zunächst bis zu einem Maximum zu, um von da ab, wieder abzunehmen.

Bezüglich der Größe des Verhältnisses $\frac{\text{Präzipitin}}{\text{Präzipitinogen}}$ beim Maximum, sowie bezüglich der ausfällbaren Präzipitatmengen zeigen verschiedene Immunsera große Differenzen. Die Relation $\frac{\text{Präzipitin}}{\text{Präzipitinogen}}$ beim Maximum schwankt zwischen 1 und 200. Je größer die maximalen Niederschläge sind, d. h. je stärker das Immunserum ist, um so kleiner wird dieses Verhältnis. Dieses Gesetz gilt jedoch nur im allgemeinen. Es giebt Sera, die gleiche Präzipitatmengen beim Maximum aufweisen und dieses Maximum bei verschiedenen Relationen $\frac{\text{Präzipitin}}{\text{Präzipitinogen}}$ erreichen.

Die Empfindlichkeit des Serums hängt zum Teil von der Stärke des Immunserums, zum Teil jedoch auch von dem Orte des Maximums ab. Sie ist infolgedessen bei schwachen und starken Seren meist ungefähr dieselbe. (Meist gaben 0,2 ccm Immunserum in 1 ccm Normalserumlösung $^1/_{10000}$ noch deutliche Fällung, $^1/_{50000}$ dagegen nichts). Selbstverständlich giebt es jedoch auch empfindlichere und weniger empfindliche Sera. Es ist wichtig zu betonen, dass die Empfindlichkeit keine Gradmesser der Stärke des Immunserums ist. Zur Illustration des Gesagten mögen folgende Versuchsresultate dienen.

Immunserum		Normalserum 1 ccm in Konzentrationen						Präzipitin: Präzipitinogen beim Maximum
Nr.	Menge	1/1	1/10	1/100	1/1000	1/10000	1/50000	
I.	0,2 ccm	Spur	0,8	1,0	0,2	Spur	0	20
II.	0,2 ccm	0	Spur	B*)	0,2	B	0	200
III.	»	0,4	2,4	2,0	0,6	B	0	2
IV.	»	Spur	1,6	0,8	0,4	B	0	2
V.	»	0	B	B	0,2	B	0	200

*) B = Bodensatz = weniger als 0,2.

Verwenden wir zu den Reaktionen kleinere Mengen Immunserum (bezw. verdünntes Serum), bleibt das Verhältnis $\frac{\text{Präzipitin}}{\text{Präzipitinogen}}$ beim Maximum dasselbe. Dieses ist bloß von den absoluten Mengen der beiden Sera abhängig. Es wird infolgedessen der Bereich der positiven Reaktion auf der Seite der stärkeren Konzentrationen des Normalserums durch die Verdünnung des Immunserums eingeengt. Andererseits sinkt auch die Empfindlichkeit gegenüber Normalserumlösungen geringer Konzentrationen. Mit wachsender Verdünnung verengert sich der Bereich der positiven Reaktion von beiden Seiten gegen die Konzentration beim Maximum, um schließlich vollständig zu schwinden. Je stärker ein Immunserum ist, das ist, je größer die Präzipitatmenge beim Maximum ist, um so geringer kann natürlich die zur eben erkennbaren Reaktion notwendige Menge werden.

Gegenüber heterologen Seren verhalten sich die Immunsera in verschiedener Weise. Mit dem Serum nahe verwandter Tiere reagiert jedes Immunserum; mit dem Serum entfernter verwandter Thiere jedoch nur dann, wenn es ein starkes Serum ist, id est viel Präzipitat zu erzeugen vermag. Die Empfindlichkeit des Serums spielt da nur eine geringe Rolle. Giebt ein Immunserum heterologe Reaktion, so ist diese Reaktion schwächer als die homologe (Präzipitatmenge geringer). Das Immunserum ist in dieser Anwendung auch weniger empfindlich. Das Verhältnis $\frac{\text{Präzipitin}}{\text{Präzipitinogen}}$ beim Maximum ist bei heterologer Reaktion, soweit die ungemein variabelen Verhältnisse eine Beurteilung gestatten, ungefähr ebensogroß wie bei homologer Reaktion, sicher ist es nicht kleiner als bei dieser. Das heterologe Serum verhält sich also nicht wie ein verdünntes homologes Serum. Das ist wichtig, weil sonst eine Unterscheidung heterologer und homologer Serumlösungen verschiedener Konzentration nicht möglich wäre.

Prinzipiell verhält sich das Präzipitin gegenüber heterologen Seren ebenso, wie gegen homologe Sera. Da die Niederschlagsmengen geringer sind, ist auch die maximale Verdünnungsmöglichkeit des Immunserums für heterologe Reaktion geringer als für homologe. Wir können mithin durch Verdünnung aus jedem Immunserum ein unbedingt spezifisches Immunserum erhalten. Da aber durch die Verdünnung auch die Empfindlichkeit des Immunserums sinkt, so hängt die praktische Verwertbarkeit der theoretisch richtigen Beobachtung vor allem davon ab, ob dieses »spezifische« Serum gegenüber homologen Seren genügend empfindlich ist. Menschenimmunsera können, wenn sie auch allen Tieren gegenüber, mit Ausnahme von Affenblut spezifisch sind, noch mit Menschenserumlösungen in der Konzentration $^1/_{1000}$ und selbst $^1/_{10000}$ deutlich positiv reagieren. (Konzentrierte schwache spezifische Sera zeigen, wie schon oben erwähnt, meist größere Empfindlichkeit als verdünnte starke). Dasselbe gilt bezüglich der Einwirkung von Tierimmunserum auf heterologe Tiersera entfernterer Verwandtschaft. Je näher aber die Verwandtschaft zweier Tierarten ist, um so stärker muss das gegen die eine der beiden erzeugte Immunserum verdünnt werden, damit es auf das heterologe Serum nicht mehr reagiert. Wenn man z. B. Menschenimmunserum so weit verdünnen wollte, dass es auch mit Affenserum nicht mehr reagiert, Schafimmunserum auf diese Weise gegenüber Ziegenserum spezifisch machen wollte, so müsste man das betreffende Immunserum so weit verdünnen, dass es auch mit homologem Serum nur in einem ganz kleinen Bereiche von Konzentrationen seiner Lösungen positive Reaktion geben würde.

Für die Praxis scheint es wichtig, dass man gerade für das Menschenserum

ein Immunserum erhalten kann, das mit der Empfindlichkeit $^1/_{1000}$–$^1/_{10000}$ absolute Spezifizität gegenüber den in unseren Gegenden in Betracht kommenden Blutarten vereinigt.

Von vorherein scheint die Empfindlichkeit 1:1000 vollkommen zu genügen. Leider verhalten sich die zu untersuchenden Blutproben nicht wie reines Serum. Die Eigenfarbe der Probe, der Hämoglobingehalt als solcher, wahrscheinlich auch andere unbekannte Momente verursachen es, dass wir mit derartigen spezifischen aber schwachen Immunseren eine deutliche Reaktion auch innerhalb der Empfindlichkeitsgrenze des Immunserums oft nicht erhalten, denn das vollkommene »spezifische Immunserum« ist immer ein schwaches, wenig Präzipitat bildendes Serum, selbst wenn seine Empfindlichkeit hoch ist, und die Bildung so geringer Mengen Präzipitat kann leicht so weit gehemmt werden, dass ein sicheres Urteil ausgeschlossen ist.

Wir sind also genötigt, nicht vollkommen spezifische Sera zu verwenden. Da die oben erwähnten Hemmungen auch für heterologe Blutproben Geltung besitzen, so kann ein solches höherwertiges Immunserum fremden Blutproben gegenüber noch immer Spezifizität zeigen. Da aber diese Spezifizität durch das wechselnde Moment der nichtspezifischen Hemmung erzeugt ist, so können wir uns auf diese fast immer zu konstatierende Spezifizität in der Praxis, wo es auf unbedingte Sicherheit des Urteils ankommt, nicht verlassen.

Uhlenhuth hält sich deswegen an eine bestimmte kurze Zeit, innerhalb deren die Reaktion positiv ausfallen muss, um als beweisend anerkannt werden zu können.

Bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens einer deutlichen Reaktion ergaben unsere systematischen Untersuchungen folgendes:

Die Reaktion beginnt um so früher, je größer die Präzipitatmenge nach beendeter Reaktion ist. Das gilt gleichmäßig von homologer wie von heterologer Reaktion. Dabei zeigten Proben, die nach 24 Stunden bloß 0,2 Präzipitat gaben, nach 10 Minuten immerhin schon deutliche Trübung.

Befinden sich aber in der zu untersuchenden Probe hemmende Substanzen (Hämoglobin u. s. w.), so wird vor allem die Reaktion verzögert. Deshalb sind die Angaben Uhlenhuths, dass positive Reaktion nach kurzer Zeit eine sichere Diagnose auf Menschenblut zulässt, praktisch richtig, wenn man nicht gar zu hochwertiges Immunserum verwendet. Das beweisen die zahlreichen Proben, bei denen Uhlenhuth durch die Methode die richtige Diagnose stellen konnte. Da aber auch hier und hier noch mehr als nach längerer Versuchsdauer der negative Ausfall nicht dem Mangel an reagierenden Substanzen, sondern dem Vorhandensein hemmender, verzögernder Körper seinen Ursprung verdanken kann, so birgt auch diese Methode eine gewisse Unsicherheit.

Kister & Weichardt haben zur Erzeugung unbedingt spezifischer Sera versucht, diese Immunsera durch die in Frage kommenden heterologen Sera abzusättigen und dadurch relativ spezifisch zu machen.

Leider sinkt die Empfindlichkeit der Immunsera durch die partielle Absättigung so weit, dass die Methode gerade in den Fällen, in denen die Verwendung verdünnter Sera nicht zum Ziele führt, uns auch im Stiche lässt. Ich selbst finde in der Anstellung der Probe nach folgenden Prinzipien die größte subjektive und objektive Sicherheit: Ich verwende starke Immunsera (maximale Niederschlagsmenge bei Zusatz von 0,2 ccm Immunserum zu 1 ccm Flüssigkeit mindestens 2) und lasse die Proben im Eisschranke durch 24 Stunden stehen. Zur Kontrolle werden mehrere Proben der zu untersuchenden Flüssigkeit mit verschiedenen anderen Tierimmunseren versetzt und selbstverständlich

auch die zu untersuchende Flüssigkeit, sowie die einzelnen verwendeten Immunseren in der verwendeten Konzentration aufbewahrt. Zur Aufstellung der Proben verwende ich die oben angegebenen quantitativen Röhrchen (ev. auch ohne Einteilung), weil sich in diesen der Niederschlag sehr schön absetzt resp. abzentrifugieren lässt. Wenn man dann den ganz enormen Unterschied, der sich in den verschiedenen Proben bezüglich des Reaktionsausfalls zeigt, beobachtet, gewinnt man die für die Zwecke der Probe unbedingt notwendige Sicherheit des Urteils. Selbstverständlich werden die einzelnen Proben auf gleiche Weise untersucht. Ich verwende regelmäßig 1 ccm Flüssigkeit und 0,2 ccmm Immunserum.

Wir erfahren auf diese Weise nicht bloß, ob in einer bestimmten Probe Mencheneiweiß nachweisbar ist oder nicht, sondern können auch auf diesem analytischen Wege, wie es auch schon UHLENHUTH gethan hat, erkennen, von welchem Tiere das Blut stammen könnte. Es ist einleuchtend, dass wir durch den positiven Ausfall der Probe mit irgend einem Tierimmunserum bei negativen Ausfall der Probe auf Menschenblut mit viel größerer Sicherheit das Vorhandensein von Menschenblut negieren können, als ohne diesen.

Bakterielle Trübungen treten trotz der längeren Dauer des Versuches bei Aufbewahrung der Proben im Eisschrank niemals auf.

Sehr wichtig ist es zu beachten, worauf A. WASSERMANN von vornherein hinwies, dass die biologische Reaktion keine spezifische Blutreaktion, sondern eine Eiweißreaktion ist und mit den meisten tierischen Produkten erfolgt. BIONDI konnte zeigen, dass Speichel, Schweiß, Nasenschleim, Sputum, Milchserum, Thränen, Sperma, Vaginalsekret, Eiter, Hautblasenserum, Stuhl, Organsäfte mit homologen Serumimmunseren Niederschläge geben. DIEUDONNÉ, LECLAINCHE & VALLÉE, MERTENS und ZÜLZER zeigten, dass Blutimmunserum auch im eiweißhaltigen Harn Niederschläge giebt. Der positive Ausfall der Reaktion auf Spermalösungen, sowie auf Fleischauszüge, Knochenmarkanzüge wird schon von UHLENHUTH und SCHÜTZE angegeben. NUTTALL giebt an, dass auch eiweißfreie Harne mit homologen Immunseren leichte Trübungen geben. Die Versuche ließen sich beliebig erweitern, und wir sind berechtigt anzunehmen, dass jede Flüssigkeit, die durch Auslaugung tierischer Produkte gewonnen wird, mit den Blutimmunserum reagiert. Die Reaktionen sind freilich bedeutend schwächer, als die des Blutserums. In ihrer schon erwähnten Arbeit haben GRAHAM-SMITH & SANGER diese Verhältnisse studiert, und durch quantitative Untersuchungen, die mit der volumetrischen Methode von NUTTALL ausgeführt wurden, diese Verhältnisse zahlenmäßig klargelegt. Aus den Untersuchungen aller dieser Autoren geht hervor, dass diese Fällungen dieselbe Spezifität zeigen, wie die Blutserumreaktion, d. h. dass die Reaktion die Herkunft von einer bestimmten Tierart anzeigt. Es ist als sicher anzunehmen, jedoch nicht exakt nachgewiesen, dass hier auch dieselben Ausnahmen gelten, wie bei der Serumreaktion (Verwandtschaft der Tiere). Positiver Ausfall der biologischen Reaktion beweist also bloß die Herkunft einer Probe von einer bestimmten Tierart nicht das Vorhandensein von Blut. Wird auf diese Weise der Wert der Reaktion eingeschränkt, so erweitern die Befunde auf der anderen Seite ihren Verwendungsbereich. Die Identifikation der Tierart, von der Spermaflecken, (UHLENHUTH, SCHÜTZE), Fleisch (roh oder geräuchert aber nicht gekocht) (UHLENHUTH), Knochen (BÄUMLER, SCHÜTZE), (die Reaktion geben selbstverständlich nur anhängende Weichteile und das Mark) u. s. w. stammen, kann auf diese Weise erfolgen.

Für den forensischen Nachweis der Herkunft von Fleisch geben SCHÜTZE und RIEGLER als besseres Reagens die durch Immunisation mit Eiweißpräparaten aus gekochtem Fleisch gewonnenen Immunsera an. Die Methode müsste

zweifellos für forensische Zwecke gründlicher studiert werden (besonders mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer heterologen Reaktion). Interessant ist, dass auch gekochtes Fleisch mit diesem Immunserum noch reagieren soll (Schütze). Nach den Untersuchungen von Riegler wird die Reaktion durch Kochen des Fleisches freilich sehr abgeschwächt. Das gewonnene Immunserum soll mit Blutserum keine Reaktion geben (Schütze), also sehr hohe Spezifität zeigen. (In Bezug auf die Unterschiede in der Reaktion gekochten und nicht gekochten Eiweißes möchte ich auf die Befunde von Obermayer & Pick hinweisen, welche fanden, dass durch Injektion gekochte Serum erzeugte Immunsera (Coctoimmunsera) vorzüglich mit gekochtem Serum spezifisch reagieren.)

Immunsera, die durch Injektion von Eiereiweiß gewonnen wurden, lassen uns dieses, sowie das betreffende Vogelserum von Säugetiereiweiß unterscheiden (Bordet, Uhlenhuth, Schütze). Das Immunserum giebt aber auch heterologe Reaktion mit verwandtem Vogeleiweiß (Uhlenhuth). Zur Unterscheidung der einzelnen Milcharten leisten die Laktosera, wie aus den Arbeiten von Wassermann & Schütze und Fish folgt, sehr gute und sichere Dienste. Freilich findet sich auch hier heterologe Reaktion bei verwandten Tierarten (Schütze). Die Reaktion erfolgt auch mit Milch, die stundenlang auf 100° gehalten wurde (Schütze). Nach Untersuchungen von Kowarski, Schütze und Riegler kann die biologische Methode auch für Unterscheidung von Pflanzen- und Tiereiweiß, sowie von Pflanzeneiweißsorten untereinander verwendet werden. Heterologe Reaktion erfolgt auch hier mit Pflanzeneiweiß, das mit dem zur Immunisation verwendeten näher verwandt ist, wie z. B. die verschiedenen Getreidearten. Riegler gelang es auch ein spezifisches Antihonigserum zu gewinnen.

Die Methodik, die von den verschiedenen Forschern zur Gewinnung des Immunserums, sowie bei der Anstellung der Probe beobachtet wurde, musste prinzipiell selbstverständlich immer dieselbe sein. Uhlenhuth, Wassermann & Schütze und ihnen folgend, fast alle Autoren verwenden als Serumtiere Kaninchen. Corin und Arthus & Vansteenberghe machten ihre Versuche mit Hunden; wir selbst verwendeten bei unseren Immunisationen neben Kaninchen Schafe und Ziegen. Es ist schwer zu entscheiden, welche Tierart die tauglichste ist. Wir machten die Beobachtung, dass Schaf- und Ziegenseren sehr oft trüb sind, und glauben, dass darum diese Tiere für unsere Zwecke weniger geeignet wären. Freilich kommt es auch bei Kaninchen vor, dass man unbrauchbares trübes Serum erhält. Ob diese Trübung wie Uhlenhuth meint, mit der Nahrungsaufnahme zusammenhängt, konnten wir nicht sicher entscheiden. Graham-Smith & T. Sanger vermuten, dass Cysticerkose die Ursache der Serumtrübung sei.

Von großem Interesse sind die Versuche von Bordet, Nolf, Tchistowitch und Biondi, durc hImmunisation von Affen brauchbares Antimenschenserum zu erhalten. Sie schlugen fehl; ebenso war es auch Bordet misslungen vom Meerschweinchen Kaninchenimmunserum, und Nolf von der Taube Antihuhnserum zu gewinnen. Auch wir konnten durch Injektion von Ziegenblut vom Schaf kein Immunserum erhalten. Gestützt auf die von uns oft konstatierte Thatsache, dass ein Immunserum niemals in dem Serum jener Tierart, der es entstammt, einen Niederschlag hervorruft, hatten wir gehofft, durch Immunisation der nächst verwandten Tierart ein viel spezifischeres Serum und zumindest ein Serum, das mit dem Blut der immunisierten Tierart nicht reagiert, zu erhalten. Wir haben gerade Schaf und Ziege herangezogen, weil sich in unseren Schaf-, respektive Ziegen-Kaninchenimmunseren oft nicht einmal quantitativ ein Unterschied zwischen der Wirkung von Ziegen- und Schafserum nachweisen ließ.

Gegenüber dem negativen Ausfall des Versuchs von BORDET bezüglich des Meerschweinchen-Kaninchens ist als interessant hervorzuheben, dass in unseren Versuchen vom Kaninchen gewonnene Menschensera mit Meerschweinchenserum deutliche, freilich schwache Reaktion gaben.

Als Injektionsflüssigkeit verwendeten die meisten Autoren Nabelschnurblut; einige wie WASSERMANN und BIONDI Blutserum; MYERS und CORIN entsprechend den Befunden NOLFS Globulinlösungen. DIEUDONNÉ und BITZA Pleura-Exudat. MERTENS und ZÜLZER Eiweißharn. SCHÜTZE und ARTHUS & VANSTEENBERGHE Ascitesflüssigkeit. Aus allen diesen Arbeiten geht hervor, dass die Verwendung von Blut und Blutserum die besten Erfolge verspricht. Vielleicht könnten auch Globulininjektionen zu guten Resultaten führen. Zur Immunisation gegen Tierblut, das nicht leicht zu beschaffen ist, z. B. Wild, verwendet UHLENHUTH mit bestem Erfolg Lösungen von angetrocknetem Blut.

Die meisten Autoren injizieren die betreffenden Flüssigkeiten intraperitoneal, so UHLENHUTH, WASSERMANN & SCHÜTZE, STERN, BIONDI u. s. w. Andere wie DIEUDONNÉ und ZÜLZER subkutan, KISTER & WOLFF und STRUBE geben an, mit intravenösen Injektionen schnellere und bessere Erfolge erzielt zu haben. Die interperitonealen Injektionen sind den subkutanen sicher vorzuziehen, schon deswegen, weil die Tiere bei subkutanen Injektionen schmerzhafte Knoten acquirieren. Ob die intravenösen Injektionen mehr leisten als die intraperitonealen, ist nicht entschieden.

Ueber die Häufigkeit und Anzahl der notwendigen Injektionen ist Sicheres nicht zu sagen. Die meisten Autoren injizieren 10 ccm pro dosi und geben maximal 10 Injektionen. Doch erzielten andere schon mit viel kleineren Einzeldosen, in geringerer Zahl, besonders bei intravenöser Injektion gute Erfolge. In Versuchen, die ich seit kurzer Zeit in Gemeinschaft mit Kollegen HALBERSTAMM ausführte, die aber noch nicht abgeschlossen sind, ergab sich, dass Kaninchen auf eine einmalige intravenöse Injektion von 5 ccm Serum mit der Bildung eines kräftigen Immunserums antworteten. Injiziert man nach Abklingen der Reaktion (ca. 1 Monat) nochmals 5 ccm Serum, so erhält man nach wenigen Tagen ein außerordentlich kräftiges Immunserum. Kurze aufeinanderfolgende Injektionen scheinen nach diesen Versuchen nicht stärker zu wirken, als eine einmalige Injektion, und vor allem das Auftreten von Präzipitin nicht zu beschleunigen. Die Intervalle zwischen zwei Injektionen betrugen bei den verschiedenen Autoren 1, 2—6 Tage. BIONDI empfiehlt nicht schematisch vorzugehen, sondern sich nach dem Befinden (Gewicht) des Tieres zu richten. Doch ist dieser Forderung nicht leicht zu entsprechen, da die Tiere überhaupt sehr oft an Gewicht nicht abnehmen.*) Die Tiere reagieren so verschieden auf die Injektion, dass die Entscheidung darüber, welche Methode die beste ist, nicht zu fällen ist. Wir selbst erhielten (freilich bei Injektionen nach kurzen Intervallen — 2—7 Tagen —) ebenso wie UHLENHUTH in mehreren Fällen Verschlechterung des Serums bei fortgesetzter Immunisation.

Nach Untersuchungen von STRUBE, die ich bestätigen kann, bleibt das Serum durch kurze Zeit in seinem Werte konstant, um später rapid abzufallen. Auch ROSTOSKI konnte schon früher das Zurückgehen der präzipitierenden Kraft des Serums im Tierkörper verfolgen.

Das zu verwendende Immunserum muss vollkommen klar sein. Filtration

---

*) Sehr unangenehm kann die Giftigkeit des Serums werden. Die Tiere können gleich nach der ersten Injektion zu Grunde gehen. Oefters beobachtet man aber, dass Tiere, die schon hoch immunisiert sind, an neuerlichen kleinen Injektionen zu Grunde gehen (ROSTOSKI). Es hat oft das Anschein, als ob die Tiere gegen die Giftwirkung nicht nur nicht immunisiert, sondern für dieselbe direkt empfänglicher geworden wären.

durch Berkefeldfilter schwächt zwar die Immunsera nicht wesentlich, klärt aber auch trübe Sera nicht, Chamberlandkerzen halten dagegen einen Teil der aktiven Substanzen zurück, ohne die Sera vollkommen zu klären. Ebenso muss die zu untersuchende Probe vollkommen klar sein, und es ist gut, diese durch Berkefeldfilter passieren zu lassen, schon deswegen weil man dann vollkommen steril arbeiten kann.

Die Probe wird von den meisten Autoren so angestellt, dass in schmalen Eprouvetten 1—2 ccm der Probe mit mehreren Tropfen des Immunserums versetzt werden. Hauser verwendet zur Untersuchung kleinster Blutspuren Kapillaren bei Anstellung der Proben. Ich empfehle, wie oben erwähnt, die Verwendung der quantitativen Röhrchen und der quantitativen Methodik. Sehr wichtig ist es für eine möglichst rasche Verteilung des zugesetzten Immunserums in der Probeflüssigkeit Sorge zu tragen.

Die Frage, ob die Reaktion auch bei Vorhandensein homologen Blutes negativ ausfallen kann, selbst wenn hochwertige Immunsera verwendet werden, muss leider bejaht werden. Okamoto macht auf solche Fälle aufmerksam. Starke Fäulnis, Ammoniak-, Sodagehalt, alkalische Seifen, Säuregehalt können die Reaktionsfähigkeit des Blutes vollkommen vernichten. Stärkerer Eiweißgehalt (Hämoglobingehalt) hemmt vorwiegend zeitlich (Michaelis, eigene Untersuchungen), Erhitzen der Blutlösung über 60 Grad zerstört die reagierenden Substanzen vollkommen. Dagegen bleibt angetrocknetes Blut unbegrenzte Zeit aktiv, und verträgt auch relativ hohe Temperaturen bis 130°. Kochsalz hemmt auch in stärkster Konzentration nicht (Eisenberg, eigene Untersuchungen), ebensowenig 2proz. Ammonchlorat (Rostoski), 0,2 Normal-Natrium-Sulfat und -Jod-Natriumlösungen. Anorganische Säuren und Laugen hemmen die Reaktion schon in sehr schwachen Konzentrationen (eigene Untersuchungen), während organische Säuren und saure Salze in schwachen Konzentrationen eher fördernd wirken (Rostoski). In sehr gründlicher Weise sind alle diese Verhältnisse in einer jüngst erschienenen Arbeit von Graham-Smith & Sanger behandelt. Auf diese möchten wir hier wegen der genaueren quantitativen Angaben verweisen. Die hemmende Wirkung der Abwesenheit von Salzen (Rostoski), spielt bei Verwendung der Präzipitinreaktion wohl keine Rolle; eine sehr geringe die Hemmung durch überschüssiges Normalserum. Dagegen könnte die Bildung von Präzipitoïden (Kraus, Müller, Eisenberg, Michaelis) in Frage kommen.

Als Lösungsmittel für die Blutspuren, verwenden fast alle Autoren 0,85 proz. NaCl-Lösung. Alkalien und Säuren verbieten sich nach dem oben Gesagten von selbst. Wasser macht im Immunserum mitunter Niederschläge. (Euglobulin.) Strube empfiehlt 0,08 proz. Kochsalzlösungen. Bezüglich der Beeinflussung der Reaktion durch das Material, auf dem sich die Blutspuren finden, lehren die zahlreichen Untersuchungen von Uhlenhuth, Biondi, Graham-Smith & T. Sanger, dass diesem keine besondere Bedeutung zukommt. Selbstverständlich würden in Kochsalzlösung lösliche Körper, wenn sie der Lösung alkalische oder saure Reaktion verleihen, nachteilig wirken. So wirkt Kalk sehr schädlich (Graham-Smith & T. Sanger).

Bezüglich der optimalen Temperatur lauten die Angaben verschieden, Myers, Wassermann & Schütze, Michaelis empfehlen die Aufstellung des Versuches bei 37°. Linossier & Lemoine halten Temperaturen zwischen 0 und 58° C für gleichwertig. Aehnlich sprechen sich Kister & Wolff aus. Strageways meint (vide: Graham-Smith & T. Sanger), dass die Reaktion bei 37° etwas rascher aber nicht vollständiger abläuft, als bei Eiskastentemperatur. Nach unseren eigenen Erfahrungen können wir uns der letzteren Meinung anschließen.

Zur Konservierung der Sera verwenden die meisten Autoren Chloroform, andere 1proz. Karbolsäure. ARTHUS & VANSTEENBERGHE Natriumfluorid in 3proz. Lösung. CORIN empfiehlt Ausfällung und Aufbewahrung als trockenes Globulin, BIONDI als getrocknetes Serum. Für kürzere Zeit genügt meist aseptische Aufbewahrung. GRAHAM-SMITH hat die Beeinflussung der Immunsera durch Antiseptica sehr eingehend studiert und findet eigentlich kein Antisepticum, das die Wirkungskraft des Immunserums nicht ungünstig beeinflussen würde. Untersucht wurden Chloroform, Xylol, Benzol, Toluol, Formalin, Lysol, Lysoform, Chinosol, Sublimat, Silbernitrat. Relativ unschädlich scheint danach das Chloroform zu sein.

Wir haben im vorstehenden gesehen, dass die biologische Präzipitationsmethode die forensische Untersuchungsmethodik wesentlich bereichert hat. Ich möchte es nicht unterlassen noch kurz darauf hinzuweisen, dass auch die Prüfung der Normalseren (Blutfleckenextrakt) auf die in ihnen enthaltenen Agglutinine und Hämolysine zu forensischer Verwendung empfohlen wurde. Nach den Untersuchungen von LANDSTEINER & RICHTER könnte die individuelle Variabilität der menschlichen Sera in ihren agglutinierenden Eigenschaften gegenüber Blutkörperchen und Bakterien zu einer individuellen Diagnostik verwendet werden könnte. EHRNROOTH und MARX verwenden die agglutinierenden und hämolysierenden Eigenschaften der Normalseren heterologen Blutkörperchen gegenüber zur Diagnose der Blutart. Weitere Untersuchungen müssen über die praktische Brauchbarkeit dieser Methoden entscheiden.

Litteratur.

Ausführliche Litteraturangaben enthalten:

NUTTALL, G. H. F., Blood-Immunity. London, C. J. Clay & Sons, 1904.**)
ROSTOSKI, Zur Kenntnis der Präzipitine. Würzburg, A. Hubers Verlag, 1902.
UHLENHUTH, Präzipitine. Eulenburgs encyklop. Jahrb. d. ges. Heilk. Neue Folge, 2. Bd., Wien und Berlin, Urban & Schwarzenberg.

ASCOLI, M., Ueber den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiß. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 10.
Ders., Zur Kenntnis der Präzipitinwirkung und der Eiweißkörper des Blutserums. Ebd., 1902, Nr. 34.
Ders., Neue Thatsachen und neue Ausblicke in der Lehre der Ernährung. Ebd., 1903, Nr. 5.
M. ASCOLI & A. BONFANTI, Weitere Untersuchungen über alimentare Albuminurie. Ebd., 1903, Nr. 41.
M. ASCOLI & L. VIGANO, Zur Kenntnis der Resorption der Eiweißkörper. Hoppe Seylers Ztschr. f. physiol. Chemie, 1903, Bd. 39, Heft 3 u. 4.
ASCHOFF, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Ztschr. f. allg. Physiol., 1. Bd.
Ders., Note on the origin of Urine albumin. Lancet, vol. 2.
*ARTHUS & VANSTEENBERGHE, Ref. Ztschr. f. Medizinalbeamte, 1902, Nr. 13. Compt. rend. d. soc. d. biol., 1902, Nr. 81.
AUSTIN, Limitation of the Uhlenhuth test for the differentiation of human blood. Boston med. and surg. Journ., vol. 118, p. 279—281.
BAIL, Versuche üb. Typhusagglutinine u. Präzipitine. Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 42. S. 307.
BELJAEFF, Ueber die Bedingungen der Bildung spezif. Krausscher Niederschläge. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 629.

Die mit einem * bezeichneten Litteraturangaben sind nach Referaten citiert.

**) Diese sowie alle einschlägigen Arbeiten, die im Jahre 1904 erschienen sind, konnten nicht mehr eingehend gewürdigt werden, da das Manuskript Ende Februar abgeschlossen war.

Beumer, Die Untersuchung der Menschen- u. Tierknochen auf biolog. Wege. Ztschr. f. Medizinalbeamte, 1902.
*Binda, Sulla diagnosi specifica del sangue. Giornale di medic. legale, 1901, Nr. 1.
*Biondi, Beitrag zum Studium der biolog. Methode für die spez. Diagnose des Blutes. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin u. öffentl. Sanitätsw., 1902, 3. Folge, Bd. 23.
Bordet, Sur l'agglutination et dissolution des globules rouges. Ann. Pasteur, 1899, p. 173.
Ders., Les sérums hémolytiques, leur antitoxins et les théories des sérums cytolytiques. Ibid., 1900, p. 257—296.
Buchner & Geret, Ueber ein krystallinisches Immunprodukt. Münch. med. Woch., 1902, S. 1163 u. 1275.
*Butza, Un nouveau moyen pratique pour distinguer le sang de l'homme. Compt. rend. d. l. soc. d. biol., t. 54, p. 406—407. Ztschr. f. Medizinalbeamte 1903, Nr. 3.
Brieger & Mayer, Ueber die Darstellung einer spezif. wirkenden Substanz aus Typhusbazillen. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 18.
Brieger & Schütze, Ueber die Darstellung einer spezif. wirkenden Substanz aus Typhusbaz. Deutsche med. Woch., 1902, S. 477.
Castellani, Lancet 1903.
Ders., Some experiments on the precipitins. The Lancet, 1902, vol. 162, p. 1827.
*Carrara, Sulla diagnosi specifica di gangue umano. L'arte med., 1901, Nr. 34.
*Chirokikh, Wratsch, 1901, Nr. 29.
Centanni, Ueber Autopräzipitine und über eine allgemeine Form derselben. Centralbl. f. Bakt., 1903.
Ders., Lo Speriment, 1902.
Ders., Rif. med., vol. 4, 1901—1902.
*Camunety, Rivista Chilene de hygiena, 1902.
*Corin, Zur prakt. Verwertung der Serodiagnostik d. menschl. Blutes. Arch. d'anthr. crim., 191, I., Nr. 94; Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., XXIII, 1. H.
*Creitl, Versuche über die Wirkung des Serumeiweißes nach Injekt. in das Blut. Ztschr. f. rat. Med., Bd. 36.
Deutsch, Le diagnostic de taches de sang. Congr. intern., Paris 1900.
Ders., Die forensische Serumdiagnose des Blutes. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 16.
Ders., Zur Diagnose der menschlichen Blutkörperchen. Deutsche med. Woch., 1901.
Dieudonné, Beiträge z. biolog. Nachweis von Menschenblut. Münch. med. Woch., 1901, Nr. 14.
v. Dungern, Die Antikörper. Jena, Verlag von G. Fischer, 1903.
Ders., Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. C. f. Bakt., 1903, S. 355.
Ders., Spezifizität der Antikörperbildung. G. Fischer, Jena 1904.
Ehrlich, On Immunity. Croonian lecture proc. R. soc., 1900, vol. 65, p. 424.
Eisenberg, Beitr. zur Kenntnis der spez. Präzipitationsvorgänge. Bull. acad. d. soc. biol., 1902, Mai.
Ders., Untersuchungen üb. spez. Präzipitationsvorgänge. Centralbl. f. Bakt., 1902.
Eisenberg & Volk, Untersuchungen über Agglutination. Ztschr. f. Hyg., 1902, S. 155.
Emmerich & Löw, Ueber biochem. Antagonismus. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 30.
*Ewing, Differentiation of moonkey and human blood by the serumtest. Proc. New-York path. soc., IV. S., vol. 3, p. 14—22.
*Farnum, The biological test for semen. Transact. of the Chicago path. soc., 1901, V.
Ders., The journ. of the amer. med. assoc., 1901.
*Ferrai, Sulla diagnosi specif. del sangue. Col metodo biologico in medicino legale. Boll. della R. ac. med. de Genova, 1901, Nr. 7.
Fish, Studies on lactoserum and other Cellsera. Courier of med. St. Louis, 1900, Febr.
Ficker, Ueber ein Typhusdiagnostikum. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 45.
Fischer, Jahresber. d. chem. Untersuchungsamtes der Stadt Breslau, 1901/1902, Berlin, Verlag J. Springer.
Fuhrmann, Ueber Präzipitine und Lysine. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path., 1903. 3. B.
Fuld, Ueber das Bordetsche Laktoserum. Hofm. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, Bd. 2.
Friudenthal, Ueber einen exper. Beweis der Blutverwandtschaft. Arch. f. Anat. u. Phys., 1900.
*Ders., Sitzungsber. d. königl. preuß. Akad. d. Wissensch. zu Berlin, Bd. 35.

GRAHAM-SMITH, The biological or Prezipitin test for blood considered mainly from its medico legal aspect. Journ. of the hyg., vol. 3, p. 258—291.
GRAHAM-SMITH & SANGER, ibid., p. 354—363.
*GRIGORJEW, Zur Frage der Technik bei der Untersuchung von Blut- und Serumflecken in gerichtl. mediz. Fällen. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätsw., 1902, XXIV., 1. Heft.
*GRÖNING, Ztschr. f. Fleisch- u. Milch-Hyg., 13. Jahrg., 1. Heft.
Ders., Berl. tierärztl. Woch., 1903, Nr. 12.
GRÜNBAUM, Note on the »Blood-Relationsship« of man and the anthropoid apes. The Lancet, 1902 Jan., p. 143.
HAHN & TROMSDORF, Ueber Agglutinine. Münch. med. Woch., 1900, Nr. 13.
HALBAN & LANDSTEINER, Ueber Unterschiede des fötalen u. mütterl. Blutserums und über eine agglutinations- und fallungshemmende Wirkung des normalen Serums. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 21.
HAMBURGER, FR., Biologisches über die Eiweißkörper der Kuhmilch und über Säuglingsernährung. Wiener klin. Woch., 1900, Nr. 49.
Ders., Zur Frage der Immunisierung gegen Eiweiß. Ebd., 1902, Nr. 45.
HAMBURGER & MORO, Ueber die biolog. nachweisbaren Veränderungen des menschl. Blutes nach der Seruminjektion. Ebd., 1903, Nr. 15.
A. HAUSER, Ueber einige Erfahrungen bei Anwendung der serodiagnostischen Methode für gerichtl. Blutuntersuchungen. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 7.
HAUSMANN, Zur Kenntnis des Abrins. Hofm. Beitr. z. chem. Phys. u. Pathol., 1902.
HONL, Ueber die biolog. Untersuchungen von verschiedenen Blutarten. Wiener klin. Rundschau, 1901, Nr. 27.
JACOBY, Ueber die chem. Natur des Ricins. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1900.
Ders., Ueber Ricinimmunität. Hofm. Beitr. z. chem. Phys. u. Path., 1901, S. 51.
JDE, Ueber Antikörper des chem. reinen Eiweißes. Fortschr. d. Med., 1901, Bd. 19.
Ders., Hémolyse et antihémoglobine. La Cellule, XX, 1902, t. 20.
INONYE, Ueber alimentäre Albuminurie. Arch. f. klin. Med., 75.
JESS, Berl. tierärztl. Woch., 1901, Nr. 42; 1902, Nr. 46; 1903, Nr. 5 u. 23.
KISTER & WEICHARDT, Ztschr. f. Med.-Beamte, 1902, Nr. 20.
KISTER & WOLF, Zur Anwendbarkeit des serodiagnost. Blutprüfungsverfahrens. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 41.
KLEIN, A., Zur Kenntnis der Agglutinine u. gewisser Präzipitine. Wiener klin. Woch., 1903. Nr. 5/6.
Ders., Zur Frage der Antikörperbildung. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 29.
KOCKEL, Ztschr. f. Med.-Beamte, 1902, Nr. 7/8.
KOWARSKI, Ueber den Nachweis von pflanzlichem Eiweiß auf biolog. Wege. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 27.
KRATTER, Ueber den forens. Wert der biol. Methode. Arch. f. Kriminalanth., X; Wiener med. Woch., 1901.
KRAUS R., Ueber spezif. Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus-, Pestbazillenkulturen, erzeugt durch homologes Serum. Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 32.
Ders., Ueber biolog. Reaktionen. Monatsschr. f. Gesundheitspfl., 1902, Nr. 7 u. 8.
Ders., Ueber diagnostische Verwertbarkeit der spezif. Niederschläge. Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 29.
Ders., Zur Theorie der Agglutination. Ztschr. f. Heilk., 1902.
KRAUS & EISENBERG, Ueber Immunisierung mit Immunsubstanzen. Centralbl. f. Bakt., 1902, Nr. 5.
KRAUS & V. PIRQUET, Weitere Beiträge über spezif. Niederschläge. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32.
KRAUS & JOACHIM, Ueber Beziehungen der präzipitinogenen Substanz zum Agglutinogen der Bakterien. Erscheint im Centralbl. f. Bakt.
KRAUS & LEVADITI, Sur l'origine des préceptinins. C. R. des séances de l'ac. des sc. 1904.
LAMB, On the precipitin for cobra venom . . . The Lancet, vol. 2, p. 431—435.
LANDSTEINER & CALVO, Zur Kenntnis der Reaktionen des normalen Pferdeserums. Centralbl. f. Bakt., 1902.
LANDSTEINER & V. EISLER, Ueber die Präzipitinreaktionen des menschl. Harns. Wiener klin. Rundschau, 1903.
LANDSTEINER & RICHTER, Ueber die Verwertbarkeit individueller Blutdifferenzen für die forens. Praxis. Ztschr. f. Medicinalb., 1903.
*LAYTON, The medico legal test of blood stains. Trans. of the Chicago path. soc., vol. 5, p. 217—222.

Leblanc, Contribution à l'étude de l'immunité acquise. La Cellule, 1901, t. 18.
Ders., Nouvelle méthode pour la diagnose de sang humaine en méd. lég. (Monographie). Paris, Vigot fréres, éditeurs, 1903.
Leclainche & Vallée, Notes sur les anticorps albumineux. Compt. rend. de la soc. de biol., 1901 janv.; La sémaine méd., 1901, Nr. 4.
*Levene, On the biological relationship of proteid. Med. news, (New-York), vol. 40, p. 981—982; Deutsche med. Woch., 1903.
Liepmann, Ueber ein für menschl. Placenta spez. Serum. Deutsche med. Woch., 1903; La semaine méd., 1902, Nr. 13.
*Linossier, Sém. méd., t. 22.
Linossier & Lemoin, Sur les substances précipitantes des albumines (précipitins contenues dans certains sérums spécifiques). Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1902, p. 85.
Dies., Sur la spécificité des sérums précipitantes. Ibid., 1902 mars; La sémaine méd., 1902, Nr. 13.
*Lisle, The identification of human blood. New-York med. Journ., 81, p. 456.
Löwenstein, Ueber die Bedeutung der cellulären Immunität. Prag. med. Woch., 1901, p. 374.
Marx & Ehrnrooth, Eine einfache Unterscheidung von Menschen- und Säugetierblut. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 7 und 16.
Mertens, Ein biolog. Nachweis für die Herkunft des Albumins im Nephritisharn aus dem Blute. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 11.
Ders., Beiträge zur Immunitätsfrage. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 24; Wiener klin. Rundschau, 1902, Nr. 9.
Metalnikoff, Ueber hämolytisches Serum durch Blutfütterung. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29.
Meyer & Aschoff, Ueber die Rezeptoren der Milcheiweißkörper. Berl. klin. Woch., 1901, Bd. 29, S. 638—639.
Michaelis, Untersuchungen über Eiweißpräzipitine. Verhandl. d. Ver. f. innere Med., 1901/1902; Centralbl. f. Bakt., Bd. 32; Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 41; Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 21.
Ders., Ueber Hemmungen der Präzipitinreaktion. Hofm. Beitr. z. Phys. u. Path., 1903.
Michaelis & Oppenheimer, Ueber Immunität gegen Eiweißkörper. Arch. f. Anat. u. Phys., 1902.
Minovici, Ueber die neue Methode zur Untersuchung des Blutes mittels Serum. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 24; Verhandl. d. internat. Kongr. f. allgem. Chemie, Berlin 1903.
*Mirto, Sul valore del metodo biologico. Rif. med., 1901, vol. 2, Nr. 222, 223.
*Miesiner & Herbst, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 1902, 28.
Moll, Ueber Blutveränderungen nach Eiweißinjektionen. Hofm. Beitr. z. chem. Phys. u. Path., 1903, Bd. 5, H. 12.
Ders., Ueber künstliche Umwandlung von Albumin in Globulin. Ebd., 1903, Bd. 4, H. 12.
Moreschi, La clin. med. ital., 1902.
Moro, Biolog. Beziehungen zwischen Milch und Serum. Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 44.
Müller, P. Th., Vergleichende Studien über die Gerinnung des Caseins durch Lab und Lactoserum. Münch. med. Woch., 1902, S. 272. Vorl. Mitteil.
Müller, P. Th., Arch. f. Hyg., Bd. 14, S. 126.
Ders., Weitere Studien über die Fällung des Kaseïns durch Lab und Laktoserum. 2. u. 3. Mitt. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32.
Myers, Ueber Immunität gegen Proteïde. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 28. — On immunity against proteidy, The Lancet, vol. 2, p. 98—100.
Nicolle, Recherches sur la substance agglutinée. Ann. Pasteur, 1898, p. 161.
*de Nobele, Ann. de la soc. de Gand., 1901, p. 331.
Noetel, Ueber ein Verfahren z. Nachweis v. Pferdefleisch. Ztschr. f. Hyg., Bd. 39.
Noguchi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Nr. 5.
Nolf, Contribution à l'étude des sérums antihémolytiques. Ann. Pasteur, 1900, p. 297.
Nuttall, Progress report upon the biological test for blood etc. Brit. med. Journ., 1902, 5. Ap.
Ders., The new biological test for blood . . . Proc. of the R. soc., 1901, 69.
Ders., Blood immunity and blood relationship etc. London, C. J. Clay & son, 1904.
Nuttall & Dinkelspiel, On the formation of specific antibodies etc. Journ. of hyg., 1901, vol. 1, p. 367—387.

Obermayer & Pick, Biolog. chem. Studie über das Eiklar. Wiener klin. Rundsch., 1902, Nr. 15.
Dies., Ueber den Einfluss physik. und chem. Zustandsänderungen u. s. w. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 22.
Dies., Beiträge zur Kenntnis der Präzipitinbildung. Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 10.
Ogier, Ueber die Wassermann-Uhlenhuthsche Methode des Blutnachweises. Ref. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 26.
*Ogier & Herscher, Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég., 1901, p. 538.
Okamoto & Yanamatsi, Untersuchungen über den forens. prakt. Wert der serumdiagnost. Methode. Vierteljahrschr. f. ger. Med., 3. Folge, 24.
Oppenheimer, Ueber Einwirkung des Trypsins auf die Präzipitinreaktion. Hofm. Beitr. z. chem. Phys. u. Path., 1903.
Ders., Ueber das Schicksal der mit Umgehung des Darmkanals eingeführten Eiweißkörper im Tierkörper. Ebd., 1903.
*Ottolenghi, Estratto degli atti della accad. dei fisici Siena, 1902.
Paltauf, Ueber Agglutination u. Präzipitation. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50.
*Patek & Bennet, The new antiser. method of differentiating human from other blood . . . Amer. med., 4, p. 374—377.
E. P. Pick, Zur Kenntn. d. Immunkörper. Hofm. Beitr. z. chem. Phys. u. Path., Bd. 1.
Piorkowski, Die spezifischen Sera. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31.
Ders., Berl. tierärztl. Woch., 1902, Nr. 10.
Ders., Ber. d. deutsch. pharm. Gesellsch., 1902, Heft 1.
Radziewsky, Beitr. zur Kenntnis des Bact. coli. Ztschr. f. Hyg., Bd. 34, S. 369—453.
v. Riegler, Die Serodiagnose in der Untersuchung der Nahrungsmittel. Oesterr. Chemikerzeitung, 1902, Nr. 5.
*Robin, Philadelphia med. Journ., vol. 7.
Rodet & Lagrifont, Compt. rend. d. l. soc. de biol, 1903.
*Rosenberg, Arch. f. Kriminalanthrop., 1902.
Rostoski, Ueber den Wert der Präzipitinreakt. als Unterscheidungsmittel f. Eiweiß. Münch. med. Woch., 1902; Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 5.
Ders., Zur Kenntnis der Präzipitine. Würzburg, Huberts Verlag, 1902.
Ruppin, Ztschr. f. Unters. d. Nahrungsmittel, 1902.
Sacconaghi, Ueber Präzipitin der Verdauungsprodukte. Ztschr. f. klin. Med., 1904.
Sanger, Biolog. test for blood from its medico legal aspect. Thesis.
*Schirokich, Wratsch Nr. 29.
Schlossmann & Moro, Zur Kenntnis der Arteigenheit der verschiedenen Eiweißkörper in der Milch. Münch. med. Woch., 1903.
Schulz, Zum Kapitel d. biol. Blutnachweises. Ztschr. f. Med.-Beamte, 1902, Nr. 18.
Schütze, Ueber ein biol. Verfahren zur Differenzierung der Eiweißstoffe verschiedener Milcharten. Ztschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901.
Ders., Weitere Beiträge zum Nachweis verschiedener Eiweißarten auf biol. Wege. Ebd., 1901, Bd. 38.
Ders., Ueber Antilaktoserum (Antipräzipitine). Vereinsbl. d. Deutschen med. Woch., 1902, Nr. 1.
Ders., Festschrift für v. Leyden, 1902.
Ders., Ueber weitere Anwendung der Präzipitine. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 45.
Ders., Ueber die Unterscheidung von Menschen- und Tierknochen. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 4.
*Schwabe, Beitrag zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Wassermann-, Schulze-, Uhlenhuthschen Serumprobe auf Menschenblut. Ztschr. f. Med.-Beamte, 1902, Nr. 6.
*Sieradzki, Przeglad lekarski, 1901, Nr. 25—26, Ref. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 28.
*Sion & Laptes, Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1902, 13. Jahrg.
Stern, Ueber den Nachweis des menschl. Blutes durch ein Antiserum. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 9.
*Stockis, Ann. de la soc. méd. chir. de Liège, 1901.
*Stoenesco, Ann. d'hyg. et de méd. lég., 1902.
Strube, Beitr. zum Nachweis von Blut und Eiweiß auf biolog. Wege. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 24.
Tchistowitch, Études sur l'immunisation contre le sérum d'anguille. Ann. Pasteur, 1899, p. 406.
*Tarchetti, Di un nuovo metodo per differenziare il sangue umano. Gazzetta degli ospedali. 1901, Nr. 60.

Uhlenhuth, Neuer Beitrag zum spezif. Nachweis von Eiweiß auf biolog. Wege. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 45.
Ders., Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten, insbesondere zum differentialdiagn. Nachweis des Menschenblutes. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 6
Ders., Weitere Mitteilungen über meine Methode zum Nachweis von Menschenblut. Deutsche med. Woch., 1901, S. 260.
Ders., Weitere Mitteilungen über die prakt. Anwendung etc. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 30.
Ders., Die Unterscheidung des Fleisches verschiedener Tiere mit Hilfe spezif. Sera und die prakt. Anwendung der Methode in der Fleischbeschau. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 45.
Ders., Bemerkungen zu dem Aufsatz von Kratter. Arch. f. Kriminalanthr. und Kriminalist., 1901, Bd. 10; 1902.
Ders., Zur histor. Entwicklung meines forens. Verfahrens zum Nachweis von Blut und Fleisch mit Hilfe spezif. Sera. Deutsche tierärztl. Woch., 11. Jahrg.; Berl. tierärztl. Woch., 1903.
Ders., Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eiweißarten mit Hilfe spezif. Sera. Festschrift für R. Koch. . G. Fischer, Jena 1904.
Umber, Zur Chemie und Biologie des Eiweißes. Berl. klin. Woch., 1902.
Vallée & Nicolas, Les sérums précipitants. Bull. de la soc. cent. de méd. vét., t. 21, p. 293—297.
Wassermann, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1900, S. 501.
Ders., Hämolysine, Cytotoxine und Präzipitine. Samml. klin. Vortr. v. Volkmann, Leipzig, Verlag Breitkopf & Härtel, 1902.
Ders., Ueber Agglutinine und Präzipitine. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 42.
Ders., Ueber biol. Mehrleistung des Organismus u. s. w. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 1.
Wassermann & Schütze, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 30.
Dies., Ueber eine neue forens. Methode zur Untersuchung von Menschen- und Tierblut. Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 7; Physiol. Ges., Berlin 8. Febr. 1901.
Dies., Ueber die Entwicklung der biol. Methode zur Unterscheidung von menschl. und tier. Eiweiß mittels Präzipitin. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 27.
Dies., Ueber die Spezifität der Eiweiß präzipitierenden Sera und deren Wertbemessung für die Praxis. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 11.
*Wegner, Monatsschr. f. Unfallheilk., 1902.
Weichard, Hyg. Rundschau, 1903, Nr. 13.
Wilde, Ref. Münch. med. Woch.. 1901, Nr. 51.
Winterberg, Untersuchungen über das Typhus-Agglutinin und die agglutinierbare Substanz der Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32.
*Wood, The serum test for blood. Bost. med. and surg. Journ., 145, p. 533.
Ziemke, Zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut mit Hilfe eines spezif. Serums. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 26.
Ders., Weitere Mitt. über die Unterscheidung von Menschen- und Tierblut u. s. w. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 42.
Zülzer, Zur Frage der biolog. Reaktion auf Eiweiß. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 14.
Zupnik & Posner, Typhus und Paratyphus. Prager med. Woch., 1903.

XII.

Die Agglutination.

Von

Professor Dr. Richard Paltauf
in Wien.

Mit 1 Tafel.

I. Einleitung. Geschichtlicher Ueberblick.

Die Kenntnis der verschiedenenen Eigenschaften des Blutserums bei der erworbenen Immunität und im Anschlusse auch des normalen Serums gestattet einen tiefen Einblick in den komplexen Bau des Bakterienkörpers und seiner biologischen Leistungen, welcher mit den morphologisch anscheinend so einfachen Verhältnissen der Bakterienzelle der älteren Tradition in außerordentlichem Kontraste steht; gleichzeitig erfuhren wir auch von einer außerordentlich mannigfaltigen Thätigkeit und Beeinflussbarkeit des Stoffwechsels im hochentwickelten tierischen Organismus, indem er imstande ist, eine anscheinend ganz undenkbare Feinheit in den Reaktionen gegen Bakterienzellen und bakterielle Substanzen zu offenbaren. Das hohe biologische Interesse paart sich hierbei mit bakteriologischen und medizinischen Fragen von der größten Tragweite, deren Verfolgung und Lösung nur durch Ehrlichs Theorie ermöglicht wurde.

Seit R. Pfeiffer[1] beim Choleravibrio die spezifischen Schutzstoffe kennen gelehrt hat, sind die spezifischen Serumreaktionen immer mehr als die einzigen sicheren Methoden zur Identifizierung respektive Differenzierung einer Anzahl pathogener Mikroben erkannt worden, die namentlich wertvoll sind, wo es zahlreiche nahestehende saprophytische oder nur ausnahmsweise pathogene Formen giebt. Die Pfeiffersche Methode gab denn auch einen höchst wertvollen Behelf für die bakteriologische Diagnostik, sie sicherte die Spezifität des Choleravibrio, und man kann sagen, sie erst bestätigte den Typhusbacillus als den Erreger des Abdominaltyphus. So ausgezeichnete Dienste die Pfeiffersche Methode bei gewissen Bakteriengruppen leisten kann, so findet sie ihre Beschränkung, indem sie selbst bei den Bakteriengruppen, bei welchen sie anwendbar ist, nur bei virulenten Stämmen ausgeführt werden kann; da ihre Ausführung mehr weniger nur als Tierversuch möglich ist, so fand sie wenig Verwendung als klinischer Behelf. Eine wesentliche Bereicherung erfuhren daher die Immunitätsreaktionen durch die von Gruber & Durham[2] entdeckte Agglutination, welche die bakteriologische Diagnostik auch bei wenig virulenten oder avirulenten Stämmen erlaubt

und, wie sich beim weiteren Ausbau ergab, eine viel weitere auf zahlreiche Bakteriengruppen sich erstreckende Anwendung gestattet. Als nun Widal[3] einige Monate nach Grubers ersten Publikationen zeigte, dass die Agglutination bei dem so verbreiteten Abdominaltyphus die Stellung der Diagnose während der Krankheit zulässt, wurde dieselbe so recht die Begründerin einer auch klinischen Serodiagnostik. Gerade die Ansicht, beim Abdominaltypus, dessen Differentialdiagnose manchmal selbst dem geübtesten Kliniker ein Schnippchen schlug, nur mit einem Tropfen Blut und einer Kultur von Typhusbazillen eine sichere Diagnose stellen zu können, machte die Methode ungemein populär; in den bakteriologischen Laboratorien wurde sie geradezu unentbehrlich, denn sie verlieh der Untersuchung in zahlreichen zweifelhaften Fällen einen viel höheren Grad von Sicherheit als irgend ein anderes Merkmal. Und, wenn man auch später erkannte, dass die Agglutination nicht bei allen Bakterien dasselbe zu leisten imstande ist, so kann dieser Umstand den Wert der Methode nicht beinträchtigen.

Gruber & Durham hatten in der Beobachtung der Erscheinung, die von ihnen mit Agglutination bezeichnet wird, bereits Vorläufer. So machte Metschnikoff[4] bei seinen Untersuchungen über die Immunität gegen den nach ihm benannten Vibrio die Beobachtung, dass die Vibrionen im Blutserum von gegen denselben immunisierten Meerschweinchen ein eigentümliches Wachstum zeigen. Während im Serum normaler Tiere sowie im Humor aqueus immunisierter die Vibrionen lebhaft beweglich sind, isoliert und getrennt bleiben, allenfalls sich Spirillen nur selten aber Häufchen bilden, sind dieselben im Serum immunisierter Tiere unbeweglich, erscheinen in größeren oder kleineren Paketen zusammengeballt und zu Boden gesunken, die darüber stehende Flüssigkeit ist klar. Metschnikoff bemerkt hierzu, dass das dieselbe Art des Wachstums sei, welche zuerst Charrin & Roger[5] beim Einsäen von Bacillus pyocyaneus in das Serum immunisierter Kaninchen gesehen haben. Metschnikoff fand ferner eine ähnliche Erscheinung bei Pneumokokken, die im Serum gegen dieselben immunisierter Kaninchen in Haufen langer Streptokokken wachsen. Metschnikoff wirft die Frage auf, was die Ursache für die Bildung solcher immobiler und in dichten Haufen gelegener Vibrionen sei, und vermutet sie in einer Veränderung der Flüssigkeiten nach eingetretener Leukocytose, da er diese Erscheinung nur dann im Exsudate aus dem subkutanen Gewebe beobachten konnte. Metschnikoff hält die Erscheinung eines weiteren Studiums wert, da es ihm sehr wahrscheinlich ist, dass den morphologischen Veränderungen der Bakterien eine große Bedeutung darin zukommen könne, feinste Veränderungen an den Gewebsflüssigkeiten immunisierter Tiere klarzulegen. Metschnikoff[6] ließ die weitere Verfolgung jedoch fallen, da er beim Coccus einer Schweineseuche (in Gentilly, nach Smith swine plague) diese Erscheinung nicht fand. Eigentümlicherweise haben mehrere Autoren, die sich mit der Immunität der Pneumokokken beschäftigten, dieselbe Beobachtung wie Metschnikoff gemacht. So bemerkte Metschnikoffs Schüler Issaeff[7] an Pneumokokken im Serum immunisierter Tiere auch das veränderte Wachstum und vermutete, dass sich unter dem Einflusse von chemischen Substanzen des Immunserums der Mikroorganismus weniger reichlich entwickle. Gemeinsam mit Ivanoff[8] bemerkte er ferner, dass die mit Immunserum versetzte Bouillonkultur des Vibrio Ivanoff klar blieb, indem Häufchenbildung der Vibrionen eintrat, während sonst die Bouillon getrübt wurde. Auch Washbourn[9]

beobachtete das flockige Wachstum der Pneumokokken im Immunserum und die Bildung oft langer Ketten nach Art der Streptokokken, ebenso KRUSE & PANSINI, welche außer Haufen- und Kettenbildung Wachstum in Form eines »flockigen Präzipitates« beschrieben. Endlich hat BORDET bei Zusatz von Immunserum zu Choleravibrionen sowohl die Aufhebung ihrer Eigenbewegung und die Vereinigung der Vibrionen zu in der Flüssigkeit schwebenden Flöckchen gesehen als auch die wichtige Thatsache erkannt, dass bereits geringe Serummengen hierzu ausreichen. Es waren dies zweifellos Erscheinungen, die dem von GRUBER-DURHAM als »Agglutination« bezeichneten Phänomen angehören. Die einzelnen Beobachtungen wurden jedoch, wie schon aus der Thatsache hervorgeht, dass sie sich auf den Zeitraum von vier Jahren (1891—1895) verteilen, nicht weiter verfolgt, so dass GRUBER & DURHAM das Verdienst gebührt, die von ihnen selbständig gemachte Beobachtung von der Zusammenballung mancher Bakterien unter der Einwirkung ihrer Immunsera als spezifische Immunitätsreaktion erkannt zu haben. Bei der Verfolgung des spezifischen bakteriolytischen Vermögens des PFEIFFERschen Immunserums gegen Cholera und Typhus beobachteten GRUBER & DURHAM, dass die trübe Coli- oder Cholerabouillonkultur mit homologen Immunserum versetzt sich kläre, indem die gleichmäßig verteilten Mikroben zu Flocken zusammenschießen und zu Boden fallen. Unter dem Mikroskop beobachtete man analog, dass bei Zusatz geringer Mengen von Immunserum die Bakterien fast momentan ihre Eigenbewegung verlieren und zu lockeren Ballen zusammentreten. GRUBER machte dabei aufmerksam, dass naheverwandte Mikroorganismen der agglutinierenden Wirkung eines Imunserums zugänglich sind, dass jedoch jedes Serum gegen die Bakterienart, mit welcher die Immunisierung durchgeführt ist, am stärksten wirksam sei. Das Phänomen gewann namentlich Bedeutung durch die von WIDAL[3] einige Monate später, Juni 1896, erfolgte Mitteilung, dass bereits bei Typhuskranken diese Eigenschaft des Serums vorhanden wäre, daher damit die Diagnose der Krankheit gestellt werden könnte. WIDAL betrachtete deshalb die Erscheinung als ein Zeichen der Infektion und hob in einem Prioritätsstreite (Münchner med. Wochenschrift, 1897, S. 202) mit GRUBER und GRÜNBAUM[11] dieses Moment ganz besonders hervor, dass bisher die Erscheinung nur als Immunitätsreaktion betrachtet worden wäre. Dies ist insofern richtig, als GRUBER auf dem Internistenkongress (Ann. Inst. Pasteur, 1897) die Teilnehmer aufforderte nach dem Phänomen im Blutserum von Menschen zu fahnden, »welche Typhus oder Cholera überstanden haben«. Andrerseits besteht auch kein Zweifel, dass GRÜNBAUM[11] auf Veranlassung GRUBERS bereits im März desselben Jahres diesbezüglich Blutuntersuchungen an Kranken angestellt hat. Nur die geringe Anzahl von Fällen — zwei Typhusfälle in der Zeit März bis Juni — machten es ihm unmöglich, mit seinen Ergebnissen in die Oeffentlichkeit zu treten, so dass WIDAL bei der größeren Frequenz von Typhuserkrankungen in Paris gegenüber Wien ihm mit seiner Veröffentlichung zuvorgekommen ist. Unter Berufung auf NOTHNAGEL & MANNABERG (1897) machte GRÜNBAUM[11] nachträglich die Mitteilung, dass er zu Anfang des Jahres 1896 Blutuntersuchungen an Kranken der I. medizinischen Klinik in Wien bezüglich des Verhaltens ihres Blutserums zu Typhus und Cholerabakterien vorgenommen hat, und dass er im März desselben Jahres an zwei Typhusfällen Agglutination der Typhusbazillen in beträchtlicher Verdünnung des Blutserums konstatiert habe. Es rührt somit von WIDAL

die erste Publikation über das Vorkommen des Phänomens bei Typhuskranken her, das Phänomen aber ist das Gruber-Durhamsche; es ist daher gerechtfertigter von Gruber-Widalscher Reaktion zu sprechen (du Mesnil de Rochemond, Münch. med. Woch., 1897, S. 105). R. Pfeiffer & Kolle [13] erhoben insofern Prioritätsansprüche auf die Entdeckung Grubers, dass sie in einer am 19. März 1896 erschienenen Arbeit darauf aufmerksam machten, dass sie die Erscheinung ebenfalls beobachtet haben, indem Pfeiffer in einer kurz vorher erschienenen Publikation [14] angeführt habe, dass im Reagenzglase im Brutofen unter Zusatz des Immunserums eine deutliche Entwicklungshemmung der Choleravibrionen zu konstatieren sei, indem »die Vibrionen sich zu großen wenig beweglichen Konglomeraten zusammenballen«, eine Abtötung nicht eintrete, ferner von der Wirkung des Serums auf die Vibrionen ebenfalls »büßten fast momentan ihre Beweglichkeit ein« angeführt hatte. Auch verweisen Pfeiffer & Kolle auf die oben citierte Arbeit von Issaeff & Ivanoff aus dem Institute für Infektionskrankheiten in Berlin. Dass Pfeiffer und seinen Mitarbeitern die Spezifizität der »entwicklungshemmenden« Eigenschaft des Choleraimmunserums bekannt war, geht aus der am 21. März 1896 erschienenen Mitteilung Pfeiffers & Vagedes' [15] hervor, in der sie sich auf Untersuchungsergebnisse an 70 Cholerakulturen und 20 Vibrionenarten stützten. Andererseits kann aber kein Zweifel sein, dass den genannten Autoren die Selbständigkeit der Erscheinung entgangen ist, und dass es Grubers Verdienst ist, das Phänomen für sich verfolgt und als eine wertvolle, differentialdiagnostisch höchst verwendbare Immunreaktion erkannt zu haben, wenn auch nicht in dem Sinne, wie es sich im Laufe der Jahre durch die folgenden Studien herausgestellt hat. Bereits im August 1896 konnten Pfeiffer & Kolle [16] den einwurfsfreien Nachweis erbringen, dass die Agglutinine des Immunserums bei Typhus und Cholera von der baktericiden Wirkung vollkommen zu trennen sind; im Frühjahr des Jahres 1897 entdeckte dann R. Kraus [17] die spezifischen Bakterienpräzipitine.

Ob der praktischen Bedeutung fand die Agglutination in den folgenden Jahren von klinischer Seite ausgedehnte Bearbeitung (Bensaude [18] führt in seiner 1897 erschienenen These 262 Publikationen auf). Die Beziehung des Phänomens zu Immunität hatte noch zahlreiche experimentelle Untersuchungen zur Folge und die Frage nach der Natur der Substanzen des Zustandekommens des Phänomens überhaupt führte zu vielfachen theoretischen Erörterungen. Dadurch und durch die Entdeckung der spezifischen Präzipitine (R. Kraus [17]) wurde die Kenntnis über die Agglutinine außerordentlich gefördert, so dass dermalen diese Gruppe der Antikörper zu den bestgekannten gehören dürfte.

Es ist kein Zweifel, dass im allgemeinen betrachtet die Agglutination als eine Eigenschaft mancher einzelligen Lebewesen und auch isolierter Zellen zu betrachten ist, z. B. Blutkörperchen, Spermatozoën, Bakterien, Protozoën (Trypanosomen), wobei gleichzeitig diese Zellen die Fähigkeit besitzen agglutinierende Substanzen zu erzeugen. Im folgenden soll aber nur die Agglutination bei den Bakterien zur Betrachtung kommen; auch von der Agglutination, welche viele teils koagulierende oder im Mechanismus ihrer Wirkung nicht näher bekannte chemische Substanzen (Vesuvin, Saffranin, Chrysoïdin u. s. w.), teils spezifisch Blutkörperchen und andere Zellen (Spermatozoën), agglutinierende Gifte (Ricin, Abrin, Cyklamin u. s. w.) hervorrufen, soll nur, soweit dieselben auch auf Bak-

terien einwirken, Notiz genommen werden. Im Vordergrund der Fragen stand natürlich die Bedeutung des Phänomens für die Immunität, welche nach der strikten Fassung GRUBERS mit den Alexinen BUCHNERS in innigste Beziehung gebracht worden war, seine Spezifizität und Verwertbarkeit für die klinische und bakteriologische Serodiagnostik, die Natur der reagierenden Körper und der Mechanismus der Erscheinung.

Litteratur.

[1] R. PFEIFFER, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch bactericide Prozesse. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18. — Ders., Ueber spezifische Immunität der Typhusbazillen. Deutsche med. Woch., 1894, Nr. 48. — Ders., Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Ztschr. f. Hyg., Bd. 20. — Ders., Die Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der Immunisierung. Ztschr. f. Hyg., Bd. 10. — [2] GRUBER, Wiener k. k. Gesellschaft der Aerzte, 28. Febr. 1896. — Ders., Aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Wiener klin. Woch., 1896, Nr. 11 u. 12. — GRUBER & DURHAM, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrios und des Typhusbacillus. Münch. med. Woch., 1896, Nr. 13. — [3] WIDAL, Sérodiagnostic de la fièvre typhoid. Soc. med. des hôsp., 26. Juni 1896. — [4] METSCHNIKOFF, Étude sur l'immunité, IV. Mémoire. Ann. Pasteur, 1891, p. 473 et 474. — [5] CHARRIN & ROGER, Note sur le developpment des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. C. rend. de la soc. de biol., Paris 1899, p. 667. — [6] METSCHNIKOFF, Mémoire sur la pneumoentérite des porcs. Ann. Pasteur, 1892, p. 296. — [7] ISSAEFF, Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque. Ann. Pasteur, 1893, p. 269. — [8] ISSAEFF & IVANOFF, Ztschr. f. Hyg., 1894, S. 122. — [9] WASHBOURN, Experiments with the Pneumococcus with special reference to immunity. Journ. of pathol., 1895, p. 228. — [10] WALTER KRUSE & SERGIO PANSINI, Untersuchungen über den Diplococcus pneumoniae und verwandte Streptokokken. Ztschr. f. Hyg., Bd. 11. — [11] GRÜNBAUM, Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum etc. The Lancet, 1896, vol. 2, p. 806. — Ders., On the agglutination action of human serum. The Lancet, 1896, vol. 2, p. 1747. — [12] Ders., Ueber den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschlichem Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. Münch. med. Woch., 30. März 1897. Un mot sur l'histoire du sérodiagnostic. Ann. de l'inst. Pasteur, 1897. — [13] PFEIFFER & KOLLE, Zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen vermittelst Serums u. s. w. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 12, S. 183. — [14] R. PFEIFFER, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 7 u. 8. — [15] PFEIFFER & VAGEDES, Beitrag zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der spezifischen Antikörper. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 21. März 1896. — [16] R. PFEIFFER & W. KOLLE, Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20, Nr. 4 u. 5. — [17] R. KRAUS, Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonkulturen, erzeugt durch homologes Serum, k. k. Gesellsch. der Aerzte in Wien, 30. April 1897. Wien. klin. Woch., 1897, Nr. 18, S. 431. — [18] R. BENSAUDE, Le phénomène de l'agglut. des micr. et ses applic. à la Path. (Le sérodiagnostic), Paris 1897.

II. Das Phänomen der »Agglutination«.

Wie bereits kurz angedeutet besteht das Phänomen der Agglutination in einer Verklumpung der in einer Flüssigkeit (Bouillon oder physiologische Kochsalzlösung) frei suspendierten Bakterien bei Zusatz von homologem Immunserum und in ihrer Immobilisierung, sofern dieselben beweglich sind. Trägt man ein stark agglutinierendes Serum in die entsprechende Bakterienaufschwemmung oder Bouillonkultur z. B. von Typhusbazillen ein, so kann es geschehen, dass sofort die Trübung der normalen Aufschwemmung verschwindet und es zur Bildung von Krümeln kommt; hat man Bakterien mit der Nadel oder Oese in die Serumflüssigkeit eingetragen, so gelingt es nicht eine gleichmäßige

Emulsion zu erzeugen, sondern es treten Klümpchen und Körnchen in einer klaren Flüssigkeit auf, die sich bei Ruhe bald zu Boden setzen. Häufig, in schwächeren oder verdünnten Seris tritt die Reaktion nicht so rasch ein, sondern es vergehen Minuten, 1/2 Stunde, auch Stunden, bis sich die trübe Aufschwemmung unter Bildung von zunehmend größer werdenden Flocken zu klären beginnt. Die Flocken werden allmählich größer und sinken zu Boden; bei Benutznng von Röhrchen hat man ein Sediment mit darüberstehender klarer Flüssigkeit. Schütteln lässt die Flocken aufwirbeln, doch bildet sich keine gleichmäßige Emulsion, sondern die Flocken oder Körner bleiben, namentlich bei schräger Beleuchtung oder gegen einen dunklen Grund gehalten deutlich erkennbar. Ist die Reaktion nicht vollkommen, so bildet sich zwar ein Niederschlag, aber die darüberstehende Flüssigkeit klärt sich nicht vollkommen, bleibt opaleszent. In einem solchen Falle lässt sich jedoch die partielle Reaktion nur im Vergleiche mit der Kontrollaufschwemmung oder am sichersten als Glied einer Reihe von Proben verschiedener Serumaufschwemmungen sicher erkennen, d. h. wenn komplette Agglutination vorausgegangen ist. Stellt man die Reaktion im hängenden Tropfen oder in einem kleinen Schälchen an und betrachtet man den Vorgang bei schwacher Vergrößerung, so sieht man bei rascher Reaktion ein typisches Bild; während der Kontrolltropfen gleichmäßig trüb ist, sieht man im agglutinierten größere oder kleinere Häufchen in der klaren Flüssigkeit verteilt, wie »Inseln eines Archipels« (Widal [1]); bei schwächer wirkenden Seris tritt die Häufchenbildung erst successive ein, die Häufchen sind kleiner, zahlreicher, aber auch getrennt, die Differenz gegen das Kontrollpräparat deutlich. Selbstverständlich darf nur eine Aufschwemmung oder eine flüssige Kultur verwendet werden, die gleichmäßig ist, keine Häufchenbildung zeigt, daher nur junge Kulturen verwendet werden sollen. Bei der Beobachtung unter starker Vergrößerung (Immersion) sieht man bei starker Reaktion lebhaft bewegliche Typhusbazillen oder Choleravibrionen plötzlich ihre Beweglichkeit einstellen, sie scheinen wie in einem unsichtbaren Medium erstarrt; einige machen noch zitternde Bewegung, kommen aber auch bald zur Ruhe; gleichzeitig sieht man, dass die zunächst noch isolierten Bakterien an gewissen Stellen zusammengedrängt werden (»Agglutinationszentren« Widal [1]) und sich Häufchen bilden, zwischen denen auch nicht ein beweglicher Bacillus zu sehen ist. Andere Male bei weniger rascher Reaktion tritt die Immobilisierung langsam ein, neben ruhenden Stäbchen erscheinen noch unverändert bewegliche, die beim Berühren anderer oder kleiner Gruppen zu haften und kleben scheinen, wobei sie noch eine Zeitlang eine zappelnde Bewegung beibehalten, diese auch den Häufchen mitteilen, welche überhaupt auch eine schwankende und zitternde Bewegung zeigen. Auf die Erscheinung des Klebenbleibens hat bekanntlich Gruber das Hauptgewicht gelegt und daher stammt die Bezeichnung Agglutination = Verklebung; von der mit freiem Auge sichtbaren Erscheinung sind die anderen Bezeichnungen wie »Verklumpung«, Agglomeration«, im Englischen »sedimentation« u. s. w. genommen. Als Objekt, an welchem die Verklebungserscheinung sehr deutlich zu sehen ist, schildert Gruber [2] den Vorgang an einer Klatschkolonie unter dem Einflusse des agglutinierenden Serums; wie an einer solchen die Hüllschicht der äußeren agglutinierten Bakterien, einer Kapsel ähnlich, dem Aufquellen der inneren nicht agglutinierten Masse im Wege ist und wie von dieser die verhältnismäßig zähe Hülle gesprengt wird. Die Immobilisierung haben

bereits die ersten Beobachter CHARRIN & ROGER, METSCHNIKOFF (l. c.) hervorgehoben, PFEIFFER & KOLLE[3] sehen auch darin eine wesentliche Erscheinung, während sie die Verklebung als nicht in höherem Maße vorhanden erachten, als sie auch normal vorkommt, sie nahmen deshalb die Bewegung hemmende Stoffe, Paralysine, an. Die Häufchen erscheinen verschieden, die kleineren lockerer, so dass darin Stäbchen nebeneinander und sich kreuzend zu sehen sind; die größeren Häufchen sind dichter, erscheinen wie granulierte Massen, an deren Rand erst die einzelnen Stäbchen zu erkennen sind. Ist das Serum frisch, so treten manchmal (Choleravibrionen) auch Kügelchen, mikrokokkenartige Gebilde auf, die Häufchen sind feinst granuliert, dabei heller, fast wie amorphe Massen und werden endlich zu einem feinkörnigen matten Detritus (Bakteriolyse). — Bei unbeweglichen Stäbchen (Pest, Pneumobazillen) verläuft die Häufchenbildung analog. Bei sehr kleinen Mikroben ohne Eigenbewegung, bei Kokken (z. B. Staphylokokken), welche Molekularbewegung zeigen, sistiert zunächst diese Bewegung, worauf die Gruppierung zu Häufchen eintritt; dasselbe ist auch bei Streptokokken der Fall; die tänzelnde Bewegung kleiner Ketten hört auf, es bilden sich kleine, manchmal wie verzweigte Gruppen durch Anlagerung mehrerer Kettchen, allmählich treten dann größere Gruppen auf, zwischen denen die Flüssigkeit klar und leer ist. Es legen sich also die Streptokokken, wie es beim normalen Wachstum der Fall ist, in Ketten aneinander (Fig. 4). Ein ähnliches Bild, vielleicht nur noch ausgesprochener, hat NEUFELD[4] von der Agglutination der Pneumokokken beschrieben; unter dem Einflusse eines stark agglutinierenden Serums bilden die Pneumokokken unter starker Quellung Haufen, bei verdünntem aber noch wirksamen Serum treten die Pneumokokken einer trüben Bouillonkultur innerhalb weniger Minuten zu langen verschlungenen Ketten zusammen, zu denen sie sich auch nach dem Aufschütteln wieder vereinigen; sie bilden also dieselben Verbände, welche man beim Wachstum derselben in agglutinierendem Serum kennt. Es kommt übrigens diese Erscheinung nicht nur bei Kokken vor sondern auch bei Bazillen; LEDOUX-LEBARD[5] hat die Beobachtung an den Bazillen der Pseudotuberkulose des Meerschweinchens unter dem Mikroskope gemacht: ein beweglicher Bacillus nähert sich einem ruhenden, berührt denselben, entfernt sich wieder, bis er endlich mit einem Ende am Ende des anderen haften bleibt; das freie Ende des beweglichen schwingt noch einige Zeit fort; es resultiert daraus, dass in den sich bildenden Häufchen die Bazillen nicht Seite an Seite gelagert sind, sondern bei ihrer Vereinigung mehr weniger offene Winkel bilden, so dass die Häufchen locker und wie durchbrochen sind; die Bazillen verlängern sich zu langen Fäden, in denen früher oder später auch die Trennungslinien zwischen den einzelnen Gliedern auftreten. Durch weiteres Wachstum bilden sich netzartige Bildungen, deren Maschen aus Ketten und Bazillen gebildet werden (Fadenwachstum). Die deutliche Quellung, welche lebende und auch tote Pneumokokken unter der Wirkung eines Immunserums zeigen, ist keine allgemeine Erscheinung; im allgemeinen werden die Bakterien morphologisch nicht verändert; bei Oidium albicans, beim Milzbrand I. Vaccin sind Quellungen von ROGER[6], von GENGOU[7] beschrieben worden. Die erste Annahme GRUBERS war hypothetisch, auch DURHAM[8] hat die Quellung nicht gesehen. Bei den Pneumokokken ist trotz der Quellung keine allgemeine Klebrigkeit der Oberfläche vorhanden, sondern wäre eine solche nur an den Polen, wo sich dieselben zu Verbänden vereinigen, anzunehmen.

Eine dritte Methode, mittels welcher sich die agglutinierende Fähigkeit eines Blutserums nachweisen lässt, besteht in der Einsaat von Mikroben (»à l'état naissant«) in das homologe auf 60° erwärmte Immunserum oder in eine mit demselben versetzte Bouillon; in der Weise wurden bekanntlich die ersten Beobachtungen der Agglutination erhoben; giebt man in ein Bouillonröhrchen einen Tropfen starken Typhus- oder Choleraimmunserums mit der Einsaat der homologen Bakterien, so erfolgt das Wachstum nicht mit der normalen Trübung respective Häutchenbildung, sondern die Bouillon bleibt klar, die Bakterienvermehrung erfolgt nur am Grunde des Röhrchens, wo sich ein beim Schütteln flockiges Sediment entwickelt; war das Serum schwach oder stark verdünnt, so kann es im Verlaufe von 24 Stunden auch zur Trübung kommen, indem mit dem Verbrauche des Agglutinins das Wachstum in agglutinierten Ballen und Flocken aufhört und die Bakterien sich in der nun indifferenten Flüssigkeit verteilen. Widal hat auf dieses Verfahren zur Serodiagnose aufmerksam gemacht. Das Resultat ist bei dieser Probe immer erst nach Stunden, 8—12, auch mehr, deutlich; es ist notwendig die Röhrchen in kürzeren Intervallen zu kontrollieren, da bei längerer Zwischenzeit eine klare Reaktion durch die nach Verbrauch des Agglutinins eintretende Verbreitung der Bakterien in der Flüssigkeit übersehen werden kann; allerdings wird das reichliche Sediment neben der frischen Trübung eine merkliche Differenz gegenüber einem Kontrollröhrchen ohne Serum abgeben.

Die agglutinierten Bazillen bleiben färbbar; in gewöhnlicher Weise am Deckglase eingetrocknet lassen sich die Bakterien wie sonst tingieren. Bei manchen Bakterien beobachtet man im ungefärbten Präparate sowohl als auch bei der van Ermenghemschen Geißelfärbung die Bildung von Kapseln; Gruber hat auf diese Veränderung zuerst, wie bereits angeführt, ein besonderes Gewicht gelegt, dieselbe für den Ausdruck einer Quellung der Bakterienmembran gehalten und mit dem Wesen des Vorganges in Beziehung gebracht. Bekanntlich findet sich eine solche Kapsel(»Hof«)bildung überhaupt an manchen Bakterien beim Aufenthalte in einem Serum; daher hat Gruber in einer späteren Publikation[2] die Bedeutung dieser Erscheinung fallen lassen. Bei der Färbung nach van Ermengem konnte Hinterberger[9] ebensowenig wie Gruber, Pfeiffer, Joos u. a. nach anderen Methoden eine Veränderung an den Geißeln der agglutinierten Typhusbazillen wahrnehmen, wie uns die Photogramme Fig. 1 und 2, von Dr. Hinterberger stammend, zeigen: keinerlei Abweichung in der Länge, in der Form der Wellen u. s. w.; nur eine Erscheinung ist bemerkenswert und zwar die helle Zone, die um die Häufchen manchmal zu sehen ist und die in Fig. 2 sehr deutlich hervortritt; sie fehlt im Präparate nicht agglutinierter oder durch Vesuvin, Saffranin agglutinierter Bazillen; dieselbe ist nicht an jedem Häufchen sichtbar, was mit ihrer Lage in der Schichte zusammenhängen kann; über ihre Bedeutung vergleiche am Schlusse des Abschnittes IX. Die bei der Agglutination stark gequollenen Pneumokokken verlieren an der Färbbarkeit, kaum dass sich Pünktchen im Centrum noch darstellen lassen; wenn aber die Quellung rückgängig gemacht wird z. B. durch Erhitzen, so sind die Einzelkokken wieder gut färbbar. Löwit[10] gelang es mit erwärmter Nochtscher Methylenblaulösung agglutinierte 3 mal gewaschene Bakterien (besonders Typhusbazillen und Choleravibrionen) zu färben und gleichzeitig in den agglutinierten Haufen, auch an kleinen Gruppen, eine Zwischensubstanz sichtbar zu machen, die bei

Nachfärbung mit einem Gemisch von Nochtblau und Eosin noch deutlicher wird; Löwit sah bei diesen Untersuchungen komplette Agglutination ohne irgend welche nachweisbare morphologische Veränderungen, so dass die sonst vorkommenden Kügelchen, Granula, auch in agglutinierten Häufchen als Erscheinung bakteriolytischer Vorgänge scharf zu trennen war.

Ein besonderes mikroskopisches Bild bietet unter gewissen Verhältnissen ein Agglutinationspräparat, welches 8—10 Stunden in Bruttemperatur oder 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hat. Es finden sich dann Konvolute und Knäuel aus zierlich und guirlandenartig verschlungenen Fäden, bald dichter, bald lockerer, von einem verfilzten Rasen bis zu zarten durchsichtigen Netzen und verschlungenen Fäden. Es sind dies die Konvolute, welche Charrin & Roger als Kettenbildung von Pyocyaneus, Metschnikoff, Issaeff, Washbourn und Kruse & Pansini (l. c.) als lange streptokokkenartige Verbände beim Pneumococcus, Landsteiner[11] (1897) bei Pneumobacillus, Ledoux-Lebard bei Pseudotuberkulose (1897) im homologen Immunserum gesehen haben und letzterer ausführlich beschrieben hat. Die Erscheinung wurde von Pfaundler[12] (1899) in Anbetracht gewisser Verhältnisse, unter denen er dieselbe beobachtete, als spezifisch betrachtet und als »Fadenreaktion« bezeichnet; sie kam ihm bei fieberhaften Coli- und Proteusbazillosen von Kindern in der Mischung nur der vom Kranken stammenden Mikroben mit dem Blutserum desselben Kranken zur Ansicht. Pfaundler hielt daher die Erscheinung für den Ausdruck einer im Organismus eingetretenen Individualisierung des Bakterienstammes, unter dem Einfluss der Körperflüssigkeiten. R. Kraus[13] hatte Fadenbildung außer bei Coli auch bei Typhus, Cholera, Pneumobacillus, Rhinosklerom und nicht nur bei isohomologem Serum, sondern in denselben Beziehungen gefunden, wie sie bei der Agglutination bestehen, welche der Erscheinung auch immer vorausgeht; die genannten Mikroben wachsen, wenn sie agglutiniert sind, zu solchen Fadenkonvoluten heran; bei der Färbung erkennt man die Fäden aus in kleinen Intervallen aneinander gereihten Stäbchen bestehend, die durch eine schwächer tingierte (mit Thionin) Zwischensubstanz verbunden sind. Zum Zustandekommen der Erscheinung ist es notwendig (Eisenberg[14]), dass junge Kulturen in dünner Aufschwemmung, wie Ledoux-Lebard es bereits (1897) beobachtet hatte, mit schwach wirksamen Seris, entweder stark verdünnten hochwertigen oder überhaupt wenig wirksamen Seris, z. B. Pneumobacillus oder Rhinosklerom (Donath[15]) zusammengebracht werden, wie z. B. auch Typhus- und Colikulturen unter dem Einflusse normaler Menschen- und Kaninchensera in der Verdünnung 1 : 1—1 : 20 die Erscheinung geben (Kraus & Löw[16]). Die Anschauung Tarchettis[17], dass es sich hierbei um eine Entwicklungshemmung handle, entspricht der bereits mitgeteilten Auffassung des Agglutinationsphänomens überhaupt von manchen Autoren, namentlich den älteren, welche das Wachstum als Bodensatz, als »Wachstumshemmung« betrachteten, ein Beweis hierfür ist nicht erbracht worden. Nach Ledoux-Lebard ist die Fadenreaktion nicht nur Wachstumserscheinung, sondern bereits mit einer Art Agglutination verbunden, indem sich die Bazillen mit ihren Enden in Form von Gliedern und Ketten aneinanderlegen.

Schließlich sei als eine besondere Art der Agglutination noch die sogenannte »amorphe Agglutination«, welche Schmidt[18] beobachtet und beschrieben hat, angeführt. Dieselbe wurde bei einer subakut und in Heilung ausgegangenen Lungenaffektion durch den Pneumobacillus

Friedländer erhoben: atypische Pneumonie, im Sputum und in der Punktionsflüssigkeit der erkrankten Lungenpartie FRIEDLÄNDERsche Kapselbazillen in Reinkultur; während das Blutserum am 7. Krankheitstage keinerlei Einwirkung auf den vom Kranken gezüchteten Stamm zeigte, ergab sich einen Monat später Agglutination und Fadenreaktion, Bakeriolyse und Auftreten von feinsten, zum Teile glänzenden zum Teile matten Granulis ungleicher Größe, welche zu größeren, hellglänzenden Klümpchen sich zusammenschlossen, bis in circa zwei Stunden ausgedehnte mit Ausläufern versehene Rasen von grobkörnigen stark lichtbrechenden Granulis sich vorfanden, ein Phänomen, welches durch die Mächtigkeit seiner Erscheinung das Agglutinationsphänomen geradezu in den Hintergrund drängte«. Diese Granularasen befanden sich in einem höheren Niveau des Tropfens, sanken nicht so wie die agglutinierten Bazillenhaufen in die Tiefe des Tropfens. SCHMIDT negiert ihren Zusammenhang mit bakteriolytischen Vorgängen; Bemerkungen über Niederschläge*) bei agglutinierten Pneumobazillen finden sich auch in den Protokollen CLAIRMONTS[19] bei Agglutinatinationsversuchen mit Kapselbazillen. LÖWIT[10] beobachtete bei Studien über die agglutinierende und baktericide Wirkung des Vogelplasmas nach kurzem Aufenthalte im Thermostaten Niederschläge aus kugeligen oder ovalen, schwach glänzenden, plättchenartigen Gebilden, zwischen denen aber auch Mikroben eingeschlossen waren.

Litteratur.

[1] M. F. WIDAL & M. A. SICARD, Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. Ann. Pasteur, 1897, Nr. 5. — [2] M. GRUBER, Zur Theorie der Agglutination. Münch. med. Woch., 1899 und die bei I. angeführten Publikationen. — [3] PFEIFFER & KOLLE, Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20, Nr. 129. — [4] NEUFELD, Zur Agglutination der Pneumokokken u. s. w. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 54. — [5] LEDOUX-LEBARD, De l'action du serum pseudotuberculeux sur le bacille de la pseudotuberculose. Ann. Pasteur, 1897, t. 11, p. 909. — [6] ROGER, Revue gén. des scienc., Sept. 1896. — [7] O. GENGOU, Études sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le Charbon. Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 642. — [8] H. DURHAM, Observations on micrococcus melitensis. Journ. of path. and bact., 1898, vol. 5, p. 378. — [9] HINTERBERGER, Centralbl. f. Bakt., 1904. — [10] LÖWIT, Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 156, 251. — [11] LANDSTEINER, Ueber Einverleibung sterilisierter Bakterienkulturen. Wiener klin. Woch., 1897, S. 439. — [12] M. PFAUNDLER, Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbazillosen. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23, Nr. 1. — [13] R. KRAUS, »Ueber Fadenbildung«. Wiener klin. Woch., 1899, Nr. 2. — [14] PH. EISENBERG, »Beiträge zur Fadenreaktion«. Ebd., 1900, Nr. 48. — [15] DONATH, Baumgartens Jahresbericht, 1897, S. 636. Referat von Paltauf. — [16] R. KRAUS & LÖW, »Ueber Agglutination«. Wiener klin. Woch., 1899, S. 95. — [17] C. TARCHETTI, »Ueber Fadenbildung«. Ebd., Nr. 29. — [18] R. SCHMIDT, Ueber ein eigenartiges serodiagnostisches Phänomen (»amorphe Agglutination«) in Friedländer-Rekonvaleszentenserum. Ebd., 1903, S. 873. — [19] CLAIRMONT, Differentialdiagnostische Untersuchungen über Kapselbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 39.

III. Methode.

Zur Beobachtung des Phänomens haben GRUBER & DURHAM[1] die zwei Verfahren angegeben, deren Bilder früher skizziert wurden, das makroskopische und das mikroskopische. Da das Phänomen als »WIDALsche Reaktion« ausgedehnt von Klinikern verwendet wurde, so benützten dieselben, da ihnen häufig nur beschränkte Mengen Blut zur Verfügung

*) In PALTAUFS Referat über Sklerombazillen, Baumgartens Jahrb., 1897, sind auch amorphe Haufen bei der Agglutination der Sklerombazillen angeführt.

stehen, hauptsächlich das mikroskopische Verfahren. Die Gewinnung des Blutes erfolgt mit Stich in die Fingerbeere oder ins Ohr, auch durch Venaepunktur entweder mit einer gewöhnlichen Spritzennadel (LICHTHEIM) oder mit einer knieförmig gebogenen Hohlnadel; bei dieser Methode (von LICHTHEIM, BREUER[2], WIDAL[3], FRÄNKEL[4] u. a. empfohlen) gelingt es leicht, größere Mengen Blutes und damit auch Serum zu gewinnen; zum Auffangen empfehlen sich Probierröhrchen, in denen sich nach Loslösung des Blutkuchens von der Glaswand reichlich klares Serum gewinnen lässt. Bei Benützung des Fingerbeereblutes kann das mittels Kapillare aufgesogene Blut in ein enges kurzes Röhrchen ausgeblasen werden, oder man lässt das Blut in der Kapillare und im weiteren Anteil gerinnen, oder man zentrifugiert sofort.

Da bei der Agglutinationsprobe es ganz wesentlich ist, streng quantitativ vorzugehen, so werden für die Benützung kleiner Serumquantitäten eigens konstruierte Pipetten (LEWY)[5] nach dem Prinzipe der Mischpipette des ZEISS-THOMASchen Blutkörperchenzählapparates oder Modifikationen desselben (PFAUNDLER[6]) oder der Melangear Potain (EPIPHANOW[7]) empfohlen. WRIGHT[8] empfahl auch Kapillaren zur Anstellung der makroskopischen Reaktion; sonst werden für die makroskopische Untersuchung bestimmten Quantitäten Typhusbouillonkulturen oder Agarkulturaufschwemmungen Tropfen des Serums oder seiner Verdünnung zugesetzt (WIDAL); besser und genauer sind die später zu besprechenden Methoden. Für die mikroskopische Untersuchung mengte man eine gewisse Anzahl von Tropfen der Bouillonkultur mit Tropfen des unverdünnten oder verdünnten Serums. GRUBER[9] empfahl für Typhusagglutination eine Verdünnung von 1 : 32, WIDAL 1 : 10 und als einfachstes Verfahren zur Serumverdünnung die Eintragung von einem Tropfen Serum in 9 Tropfen 24stündiger Bouillonkultur, von der man sich durch Untersuchung des Kontrollpräparates überzeugt hatte, dass keine Haufenbildung vorhanden ist. Die Tröpfchenmethode wurde nach WIDAL mit Kapillarpipetten, häufig auch mit Oesen ausgeführt, wobei es aber immerhin schwierig ist, immer gleichgroße Tropfen zu gewinnen; Kapillarröhrchen erleichtern dies. Manche treffen ferner noch andere, in ihren Untersuchungen sich immer gleichbleibende Anordnungen. So benutzt KÖHLER[10] Pipetten für eine bestimmte Tropfenzahl der Bouillonkultur; mehrere Röhrchen mit solcher gefüllt erhielten eine steigende Anzahl von Serumtropfen. FISCHER[11], KOELZER[12] (PETRUSCHKY) geben immer 0,1 Serum in 2,5 respective 5,0 Bouillonaufschwemmung einer 12—24stündigen Agarkultur und untersuchen Tropfen im hohlen Objektträger. FICKER[13] empfiehlt eigens konstruierte hohle Objektträger, bei denen in der Mitte des Ausschliffes ein rundes ca. 8 mm im Durchmesser haltendes Klötzchen etwas niederer als der Rand angebracht ist, wodurch eine »Spannung« des Tropfens in gleichmäßig dicker Schicht zwischen den Glasflächen möglich wird. Ueberhaupt ist bei der Mehrzahl der Kliniker die mikroskopische Untersuchung im Gebrauche; WIDAL[3], C. FRÄNKEL[4], E. FRÄNKEL[14], WELCH[15], LEWY & GIESLER[16], STERN[17] und zahlreiche andere Autoren, auch GRUBER empfehlen diese; die Anhänger der makroskopischen Betrachtung waren lange Zeit in der Minderheit (MESNIL DE ROCHMOND[18]), v. OORDT[19], SCHEFFER[20], BRUNS[8], KAYSER[29] gehen so weit, für die Erkennung verwandtschaftlicher Beziehungen unter Bakterien die mikroskopische Probe zu empfehlen; ihre makroskopisch und mikroskopisch vergleichend durchgeführten Untersuchungen lassen erkennen, dass dort, wo Identitäten von Stämmen bestehen, die makroskopische und mikroksopische Grenze

des positiven Ausfalles sich sehr nähern, während bei Mitagglutininen beträchtliche Differenzen bestehen, so giebt z. B. ein Coliserum bei verschiedenen Fleischvergiftern (6) mikroskopische Reaktion, teilweise noch bei 1 : 100 und 1 : 250, während makroskopisch außer bei B. enteritidis 1 : 30 gar keine Reaktionen auftraten; uns würde scheinen, dass gerade zu differentialdiagnostischen Untersuchungen nur die makroskopische Methode zu empfehlen sei (Kolle). Da die Reaktion zeitlich abläuft, wobei auch der Temperatur eine Bedeutung zukommt, die Phasen der Immobilisierung und Häufchenbildung nicht immer gleichmäßig und von derselben Intensität eintreten, mit zunehmender Verdünnung des Serums im allgemeinen immer langsamer, so war es notwendig, statt der mehr allgemeinen Ausdrücke »starke« Reaktion »sofort« oder »nach 10 Minuten« u. s. w. oder »schwache« Reaktion im Verlaufe einer »halben Stunde« u. s. w. einen festen Maßstab soweit als möglich aufzustellen. Auch hat sich die von Stern[17] (ähnlich Welch[15]) angegebene Anordnung eingebürgert: 2 stündige Einwirkung des Serums auf die Bouillonaufschwemmung von höchstens 12 Stunden alten Agarkulturen, Einstellen der Gemische in den Thermostaten (37°), nach 2 Stunden Untersuchung der Gemenge im Tropfen mit Immersionslinse*), Bestimmung des Grenzwertes der Wirksamkeit, als welche die Bildung kleinster Häufchen (3—4 Bazillen) angenommen werden. Dieses Agglutinationsvermögen wird mit A_2 bezeichnet und die Serumverdünnung, bei welcher noch Bildung kleinster Häufchen auftritt (z. B. 1 : 50), und jene, bei welcher dies nicht mehr der Fall ist (z. B. 1 : 100), mit $100 > A_2 > 50$ ausgedrückt. Zupnik[21] bezeichnet den Agglutinationswert 1 : 40 als Einheit, z. B. 3, 10 Einheiten = 1 : 120 resp. 1 : 400. Als wichtige Kautele ist die Kontrolle der Kulturaufschwemmung zu bezeichnen, ob dieselbe nicht überhaupt Häufchen und dass, soweit es sich um bewegliche Bakterien handelt, dieselben gut beweglich sind. Koelzer[12] hat für die Typhusagglutination 4 Typen aufgestellt: vollkommen negative Reaktion, zahlreiche Häufchenbildung aber noch erhaltene Lokomotion, Agglutination und aufgehobene Lokomotion bei unvollkommener Paralyse, vollkommene Agglutination und Paralyse. Deutsch[22] zählte in gewissen Zeitabständen Zahl und Größe der Häufchen, Verney[23] misst nach Größe der Häufchen und nach Beweglichkeit der Bakterien; hierfür hat er 5 Grade. Manche Beobachter nehmen die mikroskopische Untersuchung nur mit einer schwachen Vergrößerung vor, und haben sich noch dadurch von Sterns Vorschrift entfernt, dass sie bei Typhus abgetötete Bouillonkulturen oder frische oder mit Formol abgetötete Agarkulturen in Kochsalzlösung aufgeschwemmt verwenden; nachdem Widal & Sicard[24], Bordet[25], die Agglutinabilität abgetöteter Kulturen erkannt, wurde von Durham[26], Wright & Semple[27], Neisser u. s. w. ihre Anwendung empfohlen; dieselbe hat mehrfach Eingang gefunden. Koch[28] empfiehlt Aufschwemmung der Agarkulturen in Kochsalzphenollösung, namentlich für Rotz (Kleine); hierbei ist der Niederschlag häutchenartig; die Methode ist auch für Typhusbazillen nach eigener Erfahrung zu empfehlen. Wichtig ist ferner die Beschaffenheit der Testkultur, denn es besteht kein Zweifel, dass die Agglutinabilität sehr schwanken kann; es giebt leicht agglutinable Stämme, meist schon lange im Laboratorium fortgezüchtete und schwerer agglutinable; die Unterschiede der Wert-

*) Anm. der Red. Die Mehrzahl der Bakteriologen dürfte wohl heute auf dem Standpunkte stehen, dass die Beurteilung von Agglutinationserscheinungen mittelst starker Vergrößerung des Mikroskops außerordentlich leicht zu Irrtümern führen kann.

bestimmung eines Serums können dadurch weit auseinandergehen. In den einzelnen Instituten und Anstalten haben sich dadurch verschiedene Gebräuche eingebürgert, so dass die verschiedenen Resultate nicht immer einen vollkommenen Vergleich gestatten. Zwei der exaktesten Methoden seien noch angeführt. NEISSER ließ durch PRÖSCHER[30] seine im Frankfurter Institute eingeführte Methode publizieren. Das Blut wird vom Ohrläppchen genommen, aus einem kleinen Schnitte mit scharfem Skalpell. Das austretende Blut wird mit einer U-förmigen Kapillare aufgesogen, eventuell werden mehrere benützt; die gefüllten Röhren werden durch einen Tropfen Siegellack oder dergleichen verschlossen. Im Laboratorium werden dieselben zentrifugiert, die Spitzen abgebrochen und in jedem Kapillarschenkel an der Grenze von Blutkuchen und Serum die Röhrchen abgebrochen, wobei infolge der Kapillarität kein Serum ausfließt. Das erhaltene Serum der einzelnen Röhrchen wird direkt in die Messpipette übergegossen (durch Kapillarwirkung). Zur Herstellung der Verdünnung wird 1 ccm physiologische Kochsalzlösung in ein Röhrchen gegeben, dazu die genau abgelesene Menge Serums und noch so viel Kochsalzlösung zugesetzt, bis die Serumverdünnung 1 : 10 beträgt, z. B. bei 0,32 ccm Serum muss zur Mischung desselben + 1 ccm phys. Kochsalzlösung 1,88 ccm hinzugefügt werden, dann resultiert die Serumverdünnung 0,32 : 3, 2 = 1 : 10, von welcher eine geometrische Reihe weiterer Verdünnungen hergestellt wird. In eine Reihe kleiner Reagenzröhrchen wird nun je $^1/_2$ ccm physiologischer Kochsalzlösung gegeben, das erste bleibt frei; nun wird in die beiden ersten je $^1/_2$ ccm der Serumverdünnung 1 : 10, dann vom zweiten Röhrchen in das dritte, vom dritten in das vierte u. s. w. je $^1/_2$ ccm übertragen. Zu diesen Serumverdünnungen wird nun $^1/_2$ ccm einer mit Formalin abgetöteten Typhusbouillonkultur zugesetzt, wodurch die Serumverdünnung der Gemenge verdoppelt wird und alle Röhrchen gleiche Mengen Flüssigkeit und gleiche Mengen Typhusbazillen mit sinkendem Serumgehalt in bestimmten Proportionen ($^1/_{20}$, $^1/_{40}$ u. s. w.) enthalten. Die Röhrchen werden in Blockschälchen ausgegossen, letztere kommen auf 1—2 Stunden in den Thermostaten und werden bei etwa 50 facher Vergrößerung untersucht. Bei der mikroskopischen Untersuchung bildet die Vergrößerung, mit welcher untersucht wird, insofern einen sehr wichtigen Faktor, als natürlich unter Immersion kleine Gruppenbildungen und geringe Veränderungen gegenüber einem Kontrollpräparate bereits zur Beobachtung kommen. Nun finden sich namentlich leicht in Bouillonkulturen und treten auch bei Uebertragung von Agarkulturen in das Serumgemenge Veränderungen auf, welche Unterschiede gegenüber dem Kontrollpräparate geben, die aber nichts mit wirklicher Agglutination zu tun haben. Bei Untersuchung mit der schwachen Vergrößerung kommt aber nur echte Haufenbildung also eine völlig positive Reaktion zur Beobachtung, so dass dadurch zweifellos die Sicherheit des Urteiles bei dieser Art der Untersuchung größer ist. Man entgeht aber auch viel leichter zweifelhaften Resultaten, da bei der schwachen Vergrößerung diese diagnostisch unsicheren Veränderungen des Bazillen-Serumgemenges nicht so zur Beobachtung kommen.

Diese Methode schließt sich an die seinerzeit gleich nach GRUBERS Publikation von R. PFEIFFER & KOLLE (l. c.) geübte Methode an, die von KOLLE[31] viel geprüft ist und sehr empfohlen wird; sie dient zur Vornahme der makroskopischen Prüfung. Vom Serum werden mit 0,8 physiologischer Kochsalzlösung Verdünnungen hergestellt, z. B. 1 : 10, 1 : 25,

1 : 50, 1 : 100 u. s. w.; von diesen Verdünnungen wird je 1 ccm in ein Reagenzröhrchen gefüllt, so dass man dann eine Scala sinkender Serummengen immer in derselben Menge von Flüssigkeit hat, also 0,1—0,025 bis 0,05—0,001 und damit auch die Verdünnung angegeben erscheint. In jedes Röhrchen wird eine Normalöse = 0,002 g frische Kultur eingetragen. Die Bakterienmenge wird dabei am Rande der Flüssigkeit vorsichtig verrieben. Die Beobachtung erfolgt hier ausschließlich makroskopisch oder mit der Lupe in dünner Schichte bei Schräghaltung des Röhrchens. Da zur Beobachtung derselben gutes und schräg einfallendes Licht nötig ist, was nicht immer vorhanden ist, so empfahl JÄGER[33] künstliche Beleuchtung durch ein isoliertes Strahlenbündel, welches durch einen Spalt von einer verdeckten Lichtquelle (Glühlicht) aus leicht zu erhalten ist, er nannte den kleinen Apparat »Agglutinoskop«. KOLLE rühmt als Vorzug gegenüber der mikroskopischen Methode, dass echte Agglutination auf diese Weise in kurzer Zeit ($^1/_2$ Stunde nach dem Mengen) mit bloßem Auge verfolgbar ist und der Vorgang ein progressiver ist, indem die sich bildenden Häufchen zunehmend sich vergrößern, zu Boden sinken und nun Klärung der Flüssigkeit auftritt. Dabei wächst die Größe der Haufen mit der Konzentration des Serums, so dass auch die Art der gebildeten Häufchen eine Scala bildet. Als Grenzwert nimmt KOLLE diejenige Dosis Serum, welche genügt, um in 1 ccm 0,8 ClNa-Lösung 1 Oese 18stündiger Choleraagarkultur innerhalb einer Stunde bei 37° C zur makroskopischen Häufchenbildung zu bringen. Es ist auf die klare Beschaffenheit der Kochsalzlösung zu sehen, die, wenn sie nicht ganz wasserhell ist, filtriert werden muss. Ebenso einwurfsfrei dürfte die Methode sein, gleiche Teile einer Kochsalzserumverdünnung mit einer Kochsalzkulturaufschwemmung zusammenzubringen, wobei gewissenhaft genau quantitative Verhältnisse eingehalten werden können (JOOS, EISENBERG & VOLK). Hier wird die Serumverdünnung der Reaktion gegen die der hergestellten aufs Doppelte verdünnt: Serum 1 : 100 + Aufschwemmung giebt eine Serumverdünnung von 1 : 200. KIRSTEIN[34] empfiehlt zur genaueren und leichteren Auswertung des Grenzwertes konisch verjüngte Röhrchen, weil in der dünnen Flüssigkeitsschichte des ausgezogenen Teiles die feinwolkige Sedimentierung und die feinsten Häufchen leichter hervortreten, FICKER[13] Röhrchen die in eine kurze Spitze ausgehen, nach Art der Zentrifugenröhrchen.

Unbedingt ist das makroskopische Verfahren vorzuziehen und einzig geeignet, ein sicheres Urteil abzugeben, in allen den Fällen, in welchen die zu agglutinierenden Bakterien de norma die Neigung haben, sich zu aggregieren, wie Tuberkelbazillen, Diphteriebazillen, Streptokokken u. s. w.; hier hat man auch zu mechanischen Mitteln gegriffen, um zu möglichst gleichmäßigen Suspensionen zu gelangen: LUBOWSKI[35] Zerreiben im Achatmörser für Diphtheriebazillen, KOCH Trocknen und Pulverisieren bei Tuberkelbazillen; auch gewisse Kunstgriffe bei den Kulturen werden angewendet um gleichmäßige Suspensionen, »homogene« Kulturen, zu erzielen, z. B. Schüttelkulturen oder Suspensionen in Glycerinwasser (LUBOWSKI).

Für den klinischen Bedarf wurden noch vereinfachte Methoden empfohlen, so von PFUHL[36] die Verwendung von Bluttröpfchen, welche mit der ungefähr zehnfachen Menge Wasser vermischt werden. Durch Lösung der roten Blutkörperchen verschwinden dieselben. Mit der Oesenmethode werden nun Verdünnungen durch Zusatz von steigenden Mengen Bouillonkultur im Hohlobjektträger-Präparate untersucht. Die

Methode dürfte ebensowenig einwurfsfrei sein als die, eingetrocknetes Blut durch Wiederauflösen zu Agglutinationsproben zu verwenden. Die Stromata der roten Blutkörperchen bilden zu leicht Gelegenheit für Pseudoagglutination, so dass, wenn man das positive Resultat noch beim Auftreten kleinster, aus 4—7 Bazillen bestehender Häufchen rechnet, Fehler vorkommen müssen. Déléphine[37] und Babucke[38] konstruierten kleine Apparate, bestehend aus Lanzette, Pipette und Maßcylinder, um entweder das Blut sofort in eine Typhusbouillonkultur zu tropfen oder sofort eine Lösung mit Wasser herzustellen, die an ein Laboratorium eingesandt werden kann. Die Agglutinine bleiben beim trockenen Blute erhalten. Die Verwendung getrockneten Blutes wurde zunächst von Widal & Sicard[39] empfohlen, von Stern, Fr. Pick[40], Richardsohn[40a], Johnston[41], Johnston & Taggart[42], Elsberg[43], Guerard[44], Vivaldi[45] angewendet und zur Popularisierung des Verfahrens in Montreal und New-York eingeführt. Ganz abgesehen davon, dass eine halbwegs genaue Bestimmung der Konzentration schwer möglich ist (Thomas[46]), hat diese Methode zweifellos noch den Nachteil, dass es sehr leicht zur Pseudoagglutination kommt. Es wird steifes (geleimtes) Papier zum Eintrocknen des Blutes verwendet. Nun hat Trumpp[46] nachgewiesen, dass Gummi- und Leimlösungen direkt agglutinierend wirken, so dass bei dieser Trocknungsmethode Stoffe aus dem Papier sehr leicht Pseudoagglutination veranlassen. Ohne Zweifel empfiehlt sich am besten die Aufnahme des Blutes in Kapillarröhrchen, in U-förmig gebogenen oder geraden. Nach der Koagulation lässt sich mit einem Kapillarröhrchen das ausgeschiedene Serum leicht absaugen oder man kann durch Entfernung des Coagulums mit der heißen Nadel das Serum, wenn auch etwas blutkörperchenhaltig, gewinnen und mit demselben die quantitativ bestimmten Verdünnungen anstellen. Für die Laboratoriumsversuche mit künstlichen Immunseris, wo im allgemeinen doch größere Serumquantitäten zur Verfügung stehen, hat sich ganz allgemein die makroskopische Methode eingebürgert, die allenfalls durch die mikroskopische Untersuchung gelegentlich vervollständigt wird.

Die Verwendung lebender Kulturen zur Gruber-Widalschen Reaktion verlangt immer frische Herstellung derselben und hat dadurch namentlich außerhalb eingerichteter Laboratorien oder in nicht ganz vertrauten Händen eine gewisse Schwierigkeit und auch Bedenklichkeit zur Folge. Dieser Uebelstand kann nach der Methode Neissers durch Verwendung von Formolbazillen verhindert werden. Ferner wird bei allen diesen Methoden das Einstellen der Präparate in den Brutofen verlangt, was auch nicht immer durchführbar ist. Endlich könnte auch durch Entfallen des Mikroskopes die Agglutinationsprobe noch popularisiert werden. Dies trachtet Ficker[48] durch ein »Typhusdiagnosticum« zu erreichen, bei welchem die Garantie der immer gleichbleibenden Agglutinabilität gegeben ist und die Reaktion sich auch bei gewöhnlicher Temperatur im Laufe von Stunden vollzieht. Zu bestimmten Mengen (etwa 1 ccm) des flüssigen Präparates in kleinen Röhrchen wird dieselbe Quantität steigender Serumverdünnung zugesetzt. Die Reaktion besteht in Klärung der opaleszierenden Flüssigkeit und Auftreten wolkiger Niederschläge. I. Mayer[49] und Radzikowski[50] empfehlen die Anwendung des Präparates. Ich habe mich ebenfalls an einem im Institute hergestellten ähnlichen Präparate von seiner Verwendbarkeit überzeugt.

Bei der Vornahme der Agglutination nach den erst angeführten Me-

thoden wäre demnach noch wiederholend zu erinnern, dass man sich immer an Kontrollpräparaten von der ganz gleichmäßigen Aufschwemmung der Testkultur überzeuge; eine solche ist am besten durch Aufschwemmung junger 12—24stündiger Agarkulturen in Kochsalzlösung zu erreichen; Bouillonkulturen geben nicht so selten Haufenbildung, weshalb von Widal bereits Peptonwasser zur Kultur empfohlen worden ist. Nach Savage[51] wäre beim Typhusbacillus die Bildung von Häufchen in flüssigen Kulturen die Eigenschaft gewisser Rassen, die sich auch im Peptonwasser zeigt, wenn er auch zugiebt, dass Pseudoagglutination unter gewissen Verhältnissen gefördert wird. Fördernd wirkt der Gehalt der Flüssigkeit an feinsten Partikeln nicht nur der Kulturflüssigkeit, sondern auch des reagierenden Serums, z. B. Blutkörperchenschatten oder andere Partikel. Man hat sich ferner zu überzeugen, dass die zur Prüfung verwendete Kultur nicht zu schwer agglutinabel ist, andererseits auch nicht zu leicht agglutiniert wird, dass sie ferner normal beweglich ist (z. B. bei Typhusbazillen). Auch wäre aufmerksam zu machen, dass unter gewissen Verhältnissen Hemmung (vergl. Kap. IV b und c) der Agglutination bei stärkeren Konzentrationen vorkommen kann; das ist der Fall bei längere Zeit konservierten Seris (Eisenberg & Volk, Wassermann, Shiga, Schwoner, Lipstein[52]), aber auch bei ganz frischen (de Waele & Volk[53]); bei künstlich hergestellten hochwertigen Seris kann die mit dem längeren Lagern eintretende Hemmung sich bis auf Verdünnungen von 1 : 100 und selbst noch höher erstrecken.

Litteratur.

[1] Durham, Note on the diagnostic value of the serum of typhoid fever patients. The Lancet, 19. Dec. 1896; Münch. med. Woch., 1898, Nr. 5 und l. c. Abschnitt I und II. — [2] R. Breuer, Zur Widalschen Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1896, S. 322. — [3] Widal, La mensuration du pouvoir agglutinatif chez les typhiques. Soc. biol., Paris 1897, t. 2. — [4] C. Fränkel, Ueber den Wert der Widalschen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 3. — Ders., Weitere Erfahrungen über den Wert u. s. w., Nr. 16. — [5] J. Levy, Beitrag zur Immunisierung mit Typhusbazillen u. s. w. Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 33. — [6] Pfaundler, Eine handliche Methode zur Messung der agglutinativen Fähigkeit des Blutes Kranker. Ebd., 1898, Nr. 21. — [7] G. Epiphanow, Zur Methodik der Widalschen Reaktion. Cit. aus Baumg. Jahresber., 1897, Bd. 13, S. 371. — [8] A. E. Wright, Note on the technique of serum diagnosis of acute specific fevers. Brit. med. Journ., 1897, vol. 1, p. 139. — [9] M. Gruber, Beitrag zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 27. — [10] Fr. Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrbuch, Bd. 8. — [11] Fischer, Welchen Wert hat die Widalsche Reaktion. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32. — [12] Weitere Beobachtungen über die Widalsche Reaktion bei Abdominaltyphus. Ebd., 1901, Bd. 36. — [13] Ficker, Zur Agglutinationstechnik. Hyg. Rundschau, 1902, S. 1129. — [14] E. Fränkel, Zur Widalschen Serumreaktion. Münch. med. Woch., 1897, S. 367. — [15] W. Welch, Principles underlying the serum diagnosis of typhoid fever etc. Journ. of american med. assoc., 1897, vol. 29, p. 301. — [16] J. Levy & Giesler, Untersuchungen über Typhusserum. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 50, S. 851. — [17] Stern, Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 11 u. 12. — Ders., Ueber die Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Allgem. med. Centralz., 1898, Nr. 48. — [18] Mesnil de Rochemond, Ueber die Gruber-Widalsche Serodiagnostik bei Typhus abdominalis. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 5 u. 10. — [19] v. Oordt, Zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 13. — [20] J. Scheffer, Ueber die Widalsche Serodiagnose. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 11. — [21] Zupnik, Erfahrungen über die Gruber-Widalsche Reaktion und Agglutination bei Typhus abdominalis. Ztschr. f. Heilk., Bd. 22. — [22] Deutsch, »Zur Frage der Agglutininbildung«. Centralbl. f. Bakt., 1900, Nr. 2. — [23] Lorenzo Verney, Ueber die gegenseitige Wirkung aufeinander folgender Immunisierungen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 290 u. 366. — [24] Widal & Sicard, La réaction agglutinante sur les bacilles morts. Bull. de l'Acad. de méd., 29. Sept. 1896; Soc. biol., 30. Jan.

1897. — [25] BORDET, Ann. Pasteur, 1896, p. 208. — [26] H. DURHAM & GRUBER, A theory of active and passive Immunity etc. The Lancet, 1897, vol. 2, p. 910. — [27] WRIGHT & SEMPLE, On the employment of dead bacteria in the serum diagnosis of typhoid and Malta fever. Brit. med. Journ., 1897, vol. 1, p. 1214. — [28] F. R. KLEINE, Ueber Rotz. Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 183. — [29] BRUNS & H. KAYSER, Ueber die Verwertbarkeit des Agglutinationsphänomens u. s. w. Ebd., 1903, Bd. 43, S. 401. — [30] PRÖSCHER, Zur Anstellung der Widalschen Reaktion. Centr. f. Bakt., Bd. 31, S. 400. — [31] KOLLE, Serodiagn. des Typh. abd. D. med. Woch., 1897, Nr. 9. — [32] Ders., Ueb. d. derm. Stand d. Choleradiagn. Klin. Jahrb., Bd. 11. — [33] H. JÄGER, Die spez. Agglutin. der Meningokokken als Hilfsmittel zu ihrer Artbestimmung. Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 240. — [34] KIRSTEIN, Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit von Bakterien, insbesondere von Typhusbazillen. Ebd., Bd. 46, S. 229. — [35] LUBOWSKI, Ueber einen atoxischen u. avirul. Diphtheriebacillus u. s. w. Ebd., Bd. 35. — [36] PFUHL, Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Serodiagnostik des Typhus. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 21. — [37] DÉLÉPHINE, The technique of serum diagnosis etc. Brit. med. Journ., 1897, vol. 1, p. 967. — [38] BABUCKE, Apparat zur Blutentnahme bei Typhuskranken zur Anstellung der Widalschen Reaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 1092. — [39] WIDAL & SICARD, Sérodiagnose par le sang desséché. Compt. rend. de la soc. d. biol., 1897, p. 20. — [40] FR. PICK, Ueber die Widalsche Serumdiagnose mit Berücksichtigung der Trockenmethode. W. klin. Woch., 1897, Nr. 4. — [40a] RICHARDSOHN, Die Diagnose d. Typhuskult. vermittelst getrockn. Typhusserums. C. f. Bakt., Bd. 21. — [41] W. JOHNSTON, Ueb. d. Gebrauch von getrocknetem Blute f. d. Serumdiagnose. Ebd. S. 523. — Ders., An experiment with the serum reaction etc. New-York. med. Journ., 1897, S. 762. — Ders., Serodiagnosis in typhoid fever. Journ. of americ. med. Assoc., vol. 29. — [42] JOHNSTON & MAC TAGGART, On the difference between serum and blood solutions etc. Montreal med. Journ., 1897, vol. 25. — [43] ELSBERG, The serum diagnosis of typhoid fever. New-York med. Rec., vol. 51, p. 510. — [44] A. GUERARD, The serum diagnosis of typhoid fever. Journ. of amer. med. Assoc., vol. 29. — [45] VIVALDI, La reaction di Widal col sangue essicata. Rif. med., 1898, Nr. 60. — [46] J. THOMAS, Serumdiagnosis of typhoid fever etc. Med. news, vol. 70. — [47] TRUMPP, Die Beziehungen der Agglutination zur Immunität. Arch. f. Hyg., 1898, Bd. 33. — [48] FICKER, Ueber ein Typhusdiagnosticum. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 45. — [49] I. MEYER, Ueber das Fickersche Typhusdiagnosticum. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 7. — [50] v. ST. RADZIKOWSKI, Ueber das sogen. »Typhusdiagnosticum«. Wiener klin. Woch., 1904, S. 276. — [51] SAVAGE, Journ. of path. and bact., 1901, vol. 7. — [52] EISENBERG & VOLK, WASSERMANN, SHIGA, SCHWONER, LIPSTEIN, s. Abschnitt VI b u. c. — [53] R. VOLK & H. DE WAELE, Ueber Hemmungserscheinungen bei frischen Immunseris. Wiener klin. Woch., 1902.

IV. Agglutination und Immunität.

GRUBER & DURHAM [1] fassten die Agglutinine als bakterienschädigende Schutzstoffe auf und machten dieselben zur Basis ihrer Immunitätstheorie: als identisch mit den spezifischen Antikörpern sei ihre Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen der Immunität, indem durch ihre Schädigung der Bakterienhüllen das Protoplasma der Bakterien den Alexinen zugänglich gemacht wird; dieser Prozess ginge innerhalb und außerhalb des Körpers in gleicher Weise vor sich, sobald die Bakterien mit den Agglutininen und Alexinen gleichzeitig zusammengebracht werden; die thermostabilen Agglutinine des auf 60° erhitzten Serums kommen im Tierkörper, der in seinen Flüssigkeiten Alexine enthält, zur Wirksamkeit. Aktive und passive Immunität beruhen in gleicher Weise auf dem Vorhandensein der Agglutinine in den Körpersäften. — Es besteht wohl jetzt kein Zweifel, dass in dieser Auffassung eine völlige Identifizierung der Agglutinine mit den bakteriolytischen Immunkörpern (Ambozeptor) enthalten ist, welche sich im Immunserum der von GRUBER & DURHAM hauptsächlich untersuchten Typhus- und Cholerainfektion neben den Agglutininen gewöhnlich gleichzeitig finden; beide sind thermostabil; da frisches Serum

(Alexin) mit dem inaktiven aber agglutinierenden Serum Bakterienauflösung in der Eprouvette bewirkt, inaktiviertes agglutinierendes Serum auch im Tierkörper seine Schutzkraft entfaltet, so wurde das Agglutinin als der wesentliche Faktor betrachtet; endlich wurde auch das von PFEIFFER & KOLLE immer betonte quantitative Verhältnis zwischen Antikörper und Bakterienmenge auf analoge Verhältnisse bei den Agglutininen übertragen. Aber die Identifizierung beider Erscheinungen war eben nur scheinbar. So erhoben denn auch PFEIFFER & KOLLE[2] bereits in einer Publikation vom August desselben Jahres lebhaften Widerspruch, erklärten das Phänomen als Ausdruck einer durch das Serum ausgeübten Lähmung und gleichzeitigen Entwicklungshemmung (Paralysine), welches aber mit der Baktericidie und der Immunität nichts zu thun habe; sie zeigten, dass ein Immunserum, in welchem Choleravibrionen die Agglutinine vollständig verbraucht hatten, noch immer imstande war, zugesetzte Choleravibrionen im Tierkörper unwirksam zu machen, indem vollkommen typische Vibrionenauflösung in der Peritonealhöhle von Meerschweinchen erfolgte. Es müssen demnach die im Reagenzglas wirkenden agglutinierenden, durch die Einsaat und Wucherung der Vibrionen aber verbrauchten Substanzen von den erst im Tierkörper in Aktion tretenden bakteriolytischen Substanzen verschieden sein. GRUBER widerspricht dem Versuche, DIEUDONNÉ[3] bestätigt denselben. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Verschiedenheit der Resultate in Verschiedenheiten der Sera liegt und diese Differenzen wären beweisend für die Trennung der beiden Körper. PFEIFFER & KOLLE verweisen bereits darauf, dass Bakterienauflösung und Kügelchenbildung zustande kommt ohne jegliche Häufchenbildung: Taubenserum auf Choleravibrionen. Sie fanden ferner, dass nach Schwinden des Agglutinationsvermögens die bakteriolytischen Substanzen noch immer vorhanden sein können: bei Menschen, welchen subkutan Choleravibrionen injiziert worden waren (KOLLE), findet sich die zunächst vorhandene Agglutinationskraft des Serums nach mehreren Monaten geschwunden, trotzdem die spezifischen bakteriolytischen Immunkörper noch vorhanden sind: 30-, ja 100fach geringere Dosen als vom Normalserum bewirken Vibrionenauflösung. Dies sind zum Teile bereits die Argumente, die auch in der Folge gegen die Bedeutung der Agglutinine als antiinfektiöse Immunkörper vorgebracht wurden. BORDET hatte bereits ursprünglich (1896) die Agglomeration von den Schutzwirkungen des Serums getrennt.

Wie aus dem früheren zu entnehmen ist, besteht allerdings ein gewisser Parallelismus zwischen den Agglutininen und den baktericiden Antikörpern: sie finden sich im selben Immunserum, sie treten annähernd gleichzeitig auf; so haben PFEIFFER & KOLLE das Auftreten der Bakteriolysine, STERN bei Typhusrekonvaleszenten konstatiert und ihren Nachweis zur Diagnose empfohlen. STERN & KORTE[4] haben dies jüngst wieder aufgegriffen und zahlreiche Untersuchungen an Kranken angestellt. Die beiden Substanzen werden auch anscheinend in denselben Organen, namentlich Milz gebildet, treten gemeinhin im Blute in der größten Menge auf, halten sich in demselben verschieden lange Zeit und nehmen wieder ab, respective verschwinden. Beide Substanzen werden endlich von den Bakterienkörpern aufgenommen, absorbiert, worauf BORDET besonders hinweist. Der Parallelismus ist aber sehr häufig kein vollkommener; in der Menge, in der Dauer ihres Nachweises u. s. w. bestehen jeweilig im selben Serum große Differenzen. Von den früheren Beobachtern war häufig eine gewisse Schä-

digung der Bakterien durch das Immunserum angenommen worden und wurde das eigentümliche flockige oder Sedimentwachstum als Entwicklungshemmung mit Abnahme der Virulenz in Verbindung gebracht. METSCHNIKOFF machte auf die technischen Fehler aufmerksam und zahlreiche Autoren betonen die Erhaltung der Virulenz auch unter diesen Umständen (BORDET), F. MESNIL[5] für den Schweinerotlauf, GHEORGHIEVSKI[6] bei Pyocyaneus, ISSAEFF (l. c.), PANE[7] für Pneumokokken, sowie spätere Autoren bestätigen, dass agglutinierte Bakterien von ihrer Virulenz nichts eingebüßt haben (SALIMBENI). TRUMPP[8] versuchte zwar die Hypothese GRUBERS zu stützen, indem er bei vergleichenden Versuchen in Vibrionenaufschwemmungen, welchen auf 60° erhitztes agglutinierendes Serum, nach einer Stunde frisches Normalserum zugesetzt war, größere Bactericidie fand als in den unbeeinflussten, auch mit dem frischen Serum normaler Tiere versetzten Kulturen; er schließt daraus, dass die Agglutinine auch außerhalb des Körpers auf Bakterien schädigend einwirken, so dass die Alexinwirkung kräftiger zustande kommt. Die Versuche sind nicht beweisend, da der bakteriolytische Immunkörper daneben vorhanden war, außerdem auch die Agglutination für sich zu einer Keimverminderung auf den Platten führt. GENGOU[9] wies nach, dass die Verminderung ausschließlich von der Agglutination herrührt, indem der Abfall der Kolonieenmenge sofort nach der Einwirkung des agglutinierenden Serums eintritt und im Verlaufe der nächsten fünf Stunden bereits wieder Vermehrung statthat. Endlich sieht man ja unter dem Mikroskope das Weiterwachsen der agglutinierten Haufen. Als Differenz zwischen den Agglutininen und baktericiden Substanzen wurde nicht selten die Thatsache hervorgehoben, dass ein Serum durch Erwärmen auf 55° durch $^1/_2$ Stunde seine baktericide Kraft verliere. während die Agglutinine erhalten blieben (TRUMPP[8], FÖRSTER[10]). Es ist wohl nicht notwendig hervorzuheben, dass dieser Einwurf nicht stichhaltig ist, denn es sind beide Substanzen, das Agglutinin und der bakteriolytische Ambozeptor thermostabil, welcher erst unter Einfluss des Komplementes (Alexin) zur Aktion kommt; durch das Erhitzen wird nur das Alexin zerstört. Die beiden Körper könnten nach WASSERMANNS theoretischen Ueberlegungen immerhin innig verbunden sein, einen Körper bilden — mit einer gemeinsamen haptophoren Gruppe; die Wirkung des Ambozeptors kommt aber ohne Komplement nicht zustande, er könnte sozusagen latent vorhanden sein; wir werden hören, dass WASSERMANN[11] diese Annahme selbst ablehnt.

WIDAL & SICARD[12] schließen jede Beziehung zwischen Agglutination und dem PFEIFFERschen Phänomen aus, weil letzteres ein vitaler Vorgang sei, während das GRUBERsche auch bei abgetöteten Bakterien in derselben Weise auftritt. Unter Beziehung auf die eben erwähnte theoretische Möglichkeit werden auch diese Thatsachen nicht unvereinbar sein. Während WIDAL[13] von allem Anfange an eine Beziehung der Agglutination zur Immunität ausschloss (signe d'infection), wollte P. COURMONT[14] auf das Verhalten der Agglutinine, ihr Steigen, die erreichte Höhe u. s. w. eine Art Seroprognostik gründen, indem er die Agglutinationskraft des Blutserums als parallel mit der Abwehrfähigkeit des Organismus einhergehend annahm. Auch GOLDBERG[15] hält ein Anwachsen der Agglutinationsfähigkeit des Blutserums für ein Merkmal des erfolgreichen Selbstschutzes und TROUSSAINT[16] erkennt namentlich in der Agglutination des eigenen Typhusstammes (weil diese in tödlichen Fällen oft fehle) ein Zeichen einer Verteidigung des Organismus

und sieht darin Aussicht auf Heilung. Deutsch[17] nimmt an, dass stark agglutinierende Sera gleichzeitig auch immer schützen; aber es gäbe auch wenig agglutinierende Sera, die doch Antikörper in beträchtlicher Menge enthalten, so dass die Identität nicht aufrechterhalten werden kann; dennoch meint Deutsch, dass die Agglutinine als Basis der immunisatorischen Kraft betrachtet werden könnten, indem sie letztere in der Mehrzahl der Fälle, wenn auch nicht immer, begleiten. Unter bestimmten Verhältnissen könnte das zutreffen; so betrachtet Koch[18] und seine Mitarbeiter bei der Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkelpräparaten das Auftreten und den Anstieg der Agglutinine im Blutserum der Patienten als einen Index für die Erwerbung einer Immunität, indem die Annahme gemacht wird, dass, wie die agglutinogenen Teile des Präparates die Reaktion auslösen, dies auch für die immunisierenden Stoffe der Fall wäre; das bedeutet jedoch keine Identität.

Pfeiffer & Kolle haben bereits für Typhusrekonvaleszenten nachgewiesen, dass bei Fehlen der Agglutinationsfähigkeit deutlich die immunisierende Kraft des Serums vorhanden sein kann; ebenso Achard[19], Levy[20], Förster[10], Evans[21], Jürgens[22], Stern & Korte[4]. Castellani für Dysenterie. Achard zeigte, dass Meerschweinchen, ob sie mit agglutinierendem oder nicht mehr agglutinierendem Typhuskrankenserum geimpft werden, die Typhusinfektion gegenüber Kontrolltieren überstehen. Förster[10] fand bei bactericiden Versuchen mittels der Kultur, dass bei einem Gehalte an Agglutininen von ca. 2000 das eine Mal die Bactericidie 98,2%, das andere Mal 69,8% und bei einer Bactericidie von ca. 100% die Agglutinine nur 300, bei Nichttyphösen mit $A_2 = 20$ oder weniger die baktericide Wirkung dieselbe war. Laming Evans[21] fand bei Typhusrekonvaleszenten aus der südafrikanischen Armee bei Agglutination von 1:500 einen Schutzwert von 5 Einheiten, andererseits bei Agglutination von 1 : 20 einen Schutzwert von 500000 Einheiten. Jürgens[22] fand z. B. bei einem Typhuskranken im Serum vom 43. Krankheitstage einen Schutzwert von 0,002, bedeutend höher als am 25. Krankheitstage (0,006), während die Agglutination von 2000 auf 600 gefallen war. Sehr bemerkenswert ist in den Fällen Jürgens auch die Beobachtung, dass trotz hoher Agglutination des Serums auf Paratyphus (allerdings Mitagglutinin) kein Schutzwert für Paratyphus vorhanden war. Beim Typhus ist man von klinischer Seite dermalen bereits ganz überzeugt, dass Vorhandensein und Höhe der Agglutination mit einer eintretenden Immunisierung, respective mit dem Verlaufe der Krankheit nichts zu thun haben, wie es Widal & Sicard[23] seinerzeit entwickelten. Es besteht auch bei anderen Infektionen häufig keinerlei Kongruenz zwischen der Höhe des Agglutinins und dem Schutzwerte (Wassermann[11] für Hogcholera, Aronson[24] für Streptokokken, Neufeld[25] für Pneumokokken). Sehr ausgesprochen ist dieser Gegensatz beim Enteritisimmunserum, bei dem Fischer[26] neben hohem Agglutinationswerte gar keinen Schutzwert fand und beim Pseudodysenterieserum vom Schafe, an dem Castellani[27] dasselbe gegensätzliche Verhalten konstatierte. Löwit & Schwarz[28] erbrachten für ein analoges Verhalten im Normalserum einen Beweis in den Eigenschaften des Phosphatplasmas, in dem die Bactericidie aufgehoben ist, während die Agglutinine erhalten sind. Die Dauerhaftigkeit, Beständigkeit der beiden Substanzen ist ebenfalls verschieden; so fand Mertens[29] bei der Untersuchung älterer Sera Pfeiffers, dass der Gehalt an Agglutininen

rascher abnimmt, als an Schutzkörpern; das könnte auch auf Agglutinoïdbildung beruhen.

Landsteiner[30], Schüler Grubers, hat aus der von Gruber konstatierten Thatsache, dass auch die Immunisierung mittelst wenig oder kaum virulenten Kulturen zur Produktion spezifisch wirkender Stoffe führt, bereits den generellen Schluss gezogen, dass der Organismus überhaupt auf die Einführung bestimmter Stoffe mit der Bildung anderer Körper als Reaktion antworte, und wurde dadurch dazu veranlasst, die Eigenschaft des Serums nach Einbringung von Blutkörperchen, Spermatozoën zu verfolgen.

Bei dem so komplexen Bau des Bakterienkörpers, der so verschiedene Substanzen enthält, werden sich entsprechend den verschiedenen antigenen Stoffen verschiedene Antikörper entwickeln; werden die Substanzen vorher verändert, zerstört, so sind dann die Unterschiede in den Immunprodukten deutlicher. So erhält man bei Immunisierung mit bei 65° abgetöteten Typhusbazillen oder Choleravibrionen ein stark agglutinierendes Serum mit einem geringen Gehalt an baktericiden Immunkörpern, bei der Immunisierung mit lebenden Bakterien relativ weniger Agglutination aber starke Baktericidie (F. Kasten[31]). Wir beobachteten auch bei den mit bei 65° C abgetöteten Typhusbazillen immunisierten Pferden bei hoher Agglutination (1:40000 — 1:50000) einen geringen Gehalt an bakteriolytischen Immunkörpern. Bei der Resorption vom Darme her scheinen die Bakterienrezeptoren für den bakteriolytischen Ambozeptor zerstört zu werden; so erzielten Fränkel & Otto[32] durch Füttern von Typhuskulturen bei Hunden ein agglutinierendes Serum, dessen immunisierende Eigenschaft außerordentlich gering war; unter 15 Versuchen war nur 3mal ein Schutzwert nachweisbar, ja in 3 Versuchen ging das Serumtier ein, während die Kontrolltiere am Leben blieben. Im Gegensatze dazu enthält bei intraperitonealer Infektion von Typhusbazillen das Serum auch beim Hunde konstant einen Schutzwert. Demnach gelingt es bei Hunden je nach dem Orte der Bakterieneinverleibung zwei Sera von sicher verschiedenen Eigenschaften zu gewinnen, ein ausschließlich agglutinierendes und ein gleichzeitig baktericides. Schwarz und Friedberger konnten diese Resultate Fränkel & Ottos allerdings nicht bestätigen; siehe Friedberger d. Handb., Bd. IV.

Auch eine primäre Verschiedenheit der antigenen Körper des Bakteriums kann zu verschiedenen Eigenschaften des Immunserums und der Immunität führen; in dieser Richtung machte Gengou[9] bei seinen Untersuchungen über die Beziehungen der Agglutinine und der Lysine beim Milzbrand eine sehr anschauliche Beobachtung. Er immunisierte 2 Hunde, den einen mit virulentem Milzbrand, den anderen mit dem abgeschwächten des I. Vaccin Pasteurs. Das Serum des ersteren agglutinierte virulente Milzbrandbazillen nicht, sondern nur die abgeschwächten (1:50), der zweite Hund lieferte ein agglutinierendes Serum, sogar in beträchtlicher Höhe (1:800). Die Immunität der beiden Hunde verhält sich gerade umgekehrt, indem die des ersten Hundes eine viel höhere war als die des zweiten. Ferner kann die Verschiedenheit der Rezeptoren bei den verschiedenen Tieren sowohl in Zahl als wohl auch der Art nach Verschiedenheiten in der Menge der Agglutinine und der bakteriolytischen Immunkörper bedingen. So untersuchte Georghiewsky[6] ein Immunserum gegen Bacillus pyocyaneus von Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen. Das Ziegenserum agglutinierte 1:10000, das vom Kaninchen 1:2000—1:4000, das des Meerschweinchens 1:200—1:600.

Trotz des hohen Agglutinationswertes des Ziegenserums fand sich ein beträchtlich geringerer Schutzwert gegenüber dem Kaninchenserum, dessen Wert gleich war mit dem an Agglutininen noch schwächeren Meerschweinchenserum. Die Agglutination verläuft eben nicht parallel mit dem Schutzwert des Serums. Am schärfsten tritt die thatsächliche Verschiedenheit hervor in jenen Fällen, wo der Nachweis gelingt, dass dem Immunserum überhaupt nur die eine der beiden Eigenschaften zukommt, natürlich bei solchen Infektionen, wo sonst Agglutinine und baktericide Substanzen vorkommen. Hierher wäre zu zählen die Beobachtung WIDAL & NOBÉCOURT[33]; sie immunisierten Mäuse mit dem Urin von Typhuskranken; von 33 so behandelten Mäusen blieben 17 gegen eine sicher tödliche Dosis von Typhusbazillen am Leben, keines der Tiere zeigte jedoch eine Agglutinationsfähigkeit seines Blutserums. Sehr klar tritt ferner der Unterschied zwischen agglutinierenden und baktericiden Substanzen hervor, wenn nur agglutinogene Substanzen, Derivate der Bakterienkörpersubstanzen einverleibt werden. So konnten BRIEGER & SCHÜTZE[34] und bei einem später noch anzuführenden Versuche BRIEGER & MAYER[35] bei der Immunisierung von Kaninchen mit einer aus Typhusbazillen gewonnenen Substanz ein stark agglutinierendes Serum erzielen, dessen baktericide Kraft gar nicht gegen die eines Normalserums erhöht war. In noch anderer Weise erbrachte WASSERMANN[11] den Beweis für die Verschiedenheit der Agglutinine vom bakteriolytischen Ambozeptor. Er fällte aus Pyocyaneusfiltraten durch ein Immunserum die mit den agglutinablen und agglutinogenen Substanzen sehr nahe verwandten präzipitablen Stoffe aus. Das Präzipitat wurde abzentrifugiert, die klare Flüssigkeit wird einem Kaninchen intravenös injiziert. Einem anderen Kaninchen wird das originäre Pyocyaneusfiltrat (enthält unter anderen auch die präzipitablen und agglutinogenen Stoffe) intravenös injiziert. Das Serum beider Tiere agglutinierte vor der Injektion 1:20 Pyocyaneusbazillen nicht. Nach 8 Tagen wird das Serum beider Tiere auf den Agglutinationstiter und den baktericiden Schutzwert geprüft. Das Serum des ersten Tieres zeigt in der Verdünnung von 1:20 unvollständige Agglutination und gewährt Schutz in der Menge von 0,1 ccm gegen eine halbe Oese Kultur; es ist also eine kaum bemerkbare Agglutinationskraft vorhanden. Das Serum des zweiten Tieres schützte ebenfalls in der Menge von 0,1 ccm gegen eine halbe Oese Kultur, agglutiniert aber in der Verdünnung 1:100 Pyocyaneusbazillen vollständig. Damit erscheint durch einen Versuch, der auf der Verschiedenheit der agglutinogenen und der toxischen Substanzen der Bakterien aufgebaut ist, die Verschiedenheit von Agglutinin und bakteriolytischem Immunkörper dargethan. Auf dem hygienischen Kongresse in Brüssel 1903 hat übrigens GRUBER[36] selbst zugegeben, dass diejenigen recht haben, »welche die Agglutinine als von den bei der Lyse beteiligten Antikörpern verschieden erklären«.

Nur unter besonderen Verhältnissen wird der Agglutination und der Immobilisierung stark beweglicher Bakterien ein förderlicher Einfluss in der Abwehr einer Infektion, in der Zerstörung von Bakterien zugemessen werden können. BESREDKA[37] hat beobachtet, dass von normalem Serum agglutinierte Typhusbazillen von Meerschweinchen in Mengen ertragen wurden, welche nicht agglutiniert sicher töteten, und zwar verhielt sich die Widerstandsfähigkeit der Meerschweinchen direkt proportional zur Höhe der Agglutination, indem eine frisch bereitete Mischung von Typhusbazillen und normalem Serum (Ochsenserum) die Tiere an der Infektion zugrunde gehen ließ. Ließ er das Meerschweinchenserum

außerhalb des Organismus so lange einwirken, bis Agglutination eintrat, so blieben die Tiere im allgemeinen am Leben. Die agglutinierten Typhusbazillen werden leichter von Phagocyten aufgenommen und daher in größeren Dosen ertragen. Es töten aber auch die agglutinierten Typhusbazillen jedenfalls das Meerschweinchen, wenn man die Phagocytose behindert, nach VERNAY[40] überhaupt. Also auch diese Resultate von BESREDKA können nicht für eine besondere Bedeutung der Agglutination bei der Immunität sprechen und ist dieselbe, wenn überhaupt, als eine »untergeordnete oder accidentelle« zu bezeichnen, in welcher Form METSCHNIKOFF[38] sein Urteil zusammenfasst.

Endlich gibt es auch Anhaltspunkte dafür, dass bezüglich des Entstehens der Schutzkörper und der Agglutinine sowie ihrer chemischen Natur nach weitgehende Unterschiede bestehen. Ohne auf die Frage der Bedeutung der Leukocyten für die Entstehung der bakteriolytischen Substanzen einzugehen (vergl. d. Handbuch, Bd. IV, FRIEDBERGER), sei nur angeführt, dass die französische Schule (GENGOU[39], SALIMBENI[41], METSCHNIKOFF) jede Beziehung der Agglutinine zu den Leukocyten in Abrede stellt, entgegen der von GRUBER entwickelten Annahme. Der von GENGOU ferner hervorgehobene Unterschied, dass die baktericiden Substanzen erst durch wiederholte Behandlung eines Tieres hervorgerufen werden können, während Agglutinin auf eine einzige Injektion hin in großer Menge entsteht, ist hinfällig geworden, seit auch für die ersteren dieselbe Thatsache festgestellt ist; PFEIFFER[42] empfiehlt sogar diese Methode für die Erzeugung kräftiger und spezifischer Immunkörper. Ein wesentlicher Unterschied beider Substanzen liegt auch darin, dass PFEIFFER, der für den Immunkörper eine Fermentnatur annimmt, konstatiert hat, dass derselbe bei der Bakteriolyse wieder frei wird, während die Agglutinine verbraucht werden und in die Bildung eines neuen Körpers eintreten.

Endlich wäre noch anzuführen, dass eine Beziehung zur Immunität auch dadurch ausgeschlossen erscheint, dass gar kein Anhaltspunkt dafür besteht, dass Agglutination auch im Organismus stattfindet; SALIMBENI[41] konnte in eigens darauf gerichteten Versuchen eine solche nicht finden, und BAILS[43] inagglutinable Typhusbazillen der Meerschweinchen-Peritonealexsudate sind ein Beleg hierfür; dagegen verlieren die Angaben SAWTSCHENKOS[44] über agglutinierte Spirochäten in der Milz bei Recurrens an Bedeutung, da diese Mikroben überhaupt die Neigung besitzen sich zu Bündeln zu vereinigen.

V. Normal- und Immunagglutinine.

Vorkommen, Verbreitung, Entstehung, Ausscheidung und Vererbung.

Alle neueren Untersuchungen stimmen mehr weniger darin überein, dass wir die Agglutinine als eine dritte Art von Antikörpern zu betrachten haben, die aber nicht wie die Antitoxine und die bakteriolytischen Immunkörpern mit den pathogenen Bakterienprodukten und toxischen Bakterienleibesbestandteilen Beziehung haben, sondern mit den Bakterienkörpersubstanzen, dem mehr weniger körperfremden Eiweiß. Bei jeder Blut- oder Gewebsinfektion werden mit dem Zugrundegehen der Bakterien, beim Freiwerden giftiger Bestandteile auch bakterielle Eiweißkörper zur Resorption gelangen; dasselbe wird auch bei der Resorption pathogener oder nicht pathogener, ins Gewebe verschleppter

Bakterien der Fall sein; damit steht auch in Uebereinstimmung, dass die Injektion und Resorption abgetöteter Bakterien — wie es bereits Widal, Durham erkannten — sowie die Resorption gelöster Eiweißsubstanzen aus Bakterienkulturen zur Bildung von Agglutininen führt.

Malvoz[45] hat angenommen, dass die Agglutinine in den Kulturen gebildet werden und als solche auch im Tierkörper entstehen. Er begründet diese Annahme mit der Beobachtung, dass alte filtrierte Milzbrandbouillonkulturen imstande sind, Milzbrandbazillen zu agglutinieren. Diese Theorie ist nahe verwandt zu der von Emmerich & Löw[46] vertretenen, wonach die Pyocyanase Agglutination hervorrufe, da die Agglutinine bakteriolytische, von den Bakterien gebildete Enzyme wären. Klimoff[46a], P. Müller[55] haben dargethan, dass die auf der Wirkung eines proteolystischen Ferments beruhende Veränderung der Typhusbazillen nichts mit echter Agglutination zu thun hat. Außer von diesen Autoren wird von niemandem die Anschauung vertreten, dass die Agglutinine von den Bakterien abstammen würden. Auch Gruber, der die Annahme machte, dass die Agglutinine nur von den Bakterien abstammen könnten, hatte dabei Intervention des tierischen Organismus im Auge.

Ganz allgemein wird dermalen auch für die Agglutinine ein ähnlicher Ursprung wie für alle anderen Immunprodukte in der Vorstellung von Ehrlichs Seitenkettentheorie angenommen. Danach sind dieselben als abgestoßene Zellrezeptoren zu betrachten, welche auch sonst im Stoffwechsel eine uns allerdings noch unbekannte Funktion ausüben. Wir werden bei der Besprechung der Normalagglutinine noch Anhaltspunkte dafür gewinnen, dass auch Normalagglutinine einen mehr spezifischen, nämlich direkt bakteriellen Ursprung wahrscheinlich erscheinen lassen. Ehrlich (VIII. Bd. der Spec. Path. u. Ther., herausg. von Nothnagel, 1901) fasst die Agglutinine als Rezeptoren II. Ordnung mit einer haptophoren und einer den Gerinnungsvorgang auslösenden zymophoren Gruppe (agglutinophoren der Autoren) auf. Eisenberg & Volk[72], Wassermann[11], jüngst auch Kirstein konnten diese Vorstellung zweier wirksamer Gruppen bestätigen, während Bail[43] dem Agglutinin die Konstitution eines Rezeptors III. Ordnung, nach Art des Zwischenkörpers und Komplementes zuweist. Ohne an dieser Stelle näher auf die Natur der Agglutinine einzugehen, so sei angeführt, dass dieselben wie die Präzipitine als Eiweißstoffe zu betrachten sind, die den Globulinen zugehören; sie besitzen eine starke Beziehung zu den Bakterienkörpern und werden von letzteren electiv aus einer Flüssigkeit absorbiert. Sie entstehen bei den verschiedensten Immunisierungen, auch bei und nach menschlichen Erkrankungen, wie Typhus, Cholera, Pest, Dysenterie, Pneumo- und Streptococcie u. s. w. Es hat sich auch herausgestellt, dass die prinzipielle Ausnahmestellung, welche Gruber & Durham sowie auch seinerzeit Kraus[47] den exquisit toxischen Bakterienerkrankungen zuwies, da das antitoxische Serum bei Diphtherie und Tetanus keine Agglutination der betreffenden Bakterien ergab, nicht stichhaltig sei. Es schien hier eine prinzipielle Unterscheidung zwischen Bakterien vorzuliegen, welche mit der Immunität in Beziehung gebracht wurde. Die Untersuchungen der folgenden Jahre haben aber gezeigt, dass Diphtherie- und Tetanusbazillen unter entsprechenden Versuchsbedingungen Agglutinine liefern, und auch andere Mikroorganismen, von denen Gruber & Durham die Agglutination nicht kannten, wie Tuberkelbazillen, Hefezellen.

Man kann ganz allgemein sagen, dass alle Bakterien im Tierkörper zur Entwicklung von Agglutininen führen; sie brauchen auch nicht

pathogen zu sein. DURHAM[48] hat bereits Agglutinine gegen B. megatherium gefunden, ebenso GRUBER[19]. C. STERNBERG[50] zeigte, dass die BOASschen Milchsäurebazillen, subkutan injiziert, im Meerschweinchenkörper Agglutinine veranlassen, VINCENT[51] hat dasselbe für den Bacillus mesentericus fuscus erwiesen. Allerdings existieren für B. megatherium und B. mesentericus gleichzeitig auch Angaben (VINCENT) über die Erzeugung pathogener Rassen und STERNBERGS Meerschweinchen zeigten leichte Infiltrate. Bedingung für das Entstehen von Agglutininen ist die Resorption bakterieller Substanzen von den Geweben her ohne Veränderungen durch die Verdauungssäfte und zwar speziell des Magensaftes, ferner eine gewisse unbestimmt lange Inkubationszeit. Ob noch ein maßgebender Faktor im tierischen Organismus anzunehmen ist, ist nicht erwiesen, doch wäre zu erinnern, dass bei herabgekommenen Tieren, bei schweren Erkrankungen (akuten Infektionen), bei schweren Schädigungen der künstlichen Immunisierung es nicht oder nur mangelhaft zur Bildung von Agglutininen kommt. SAGASSER & POSSELT[52] sahen bei einer mageren, herabgekommenen Ziege infolge subkutaner Injektion von inaktivierten Typhusbazillen nur den Agglutinationswert von 1 : 95, während doch sonst ganz allgemein Werte von mehreren Tausend gewöhnlich sind. WIDAL & SICARD, MANN[53], GOLDBERG[15] sahen bei tödlichen Infektionen ebenso wie bei tödlichem Tetanus keine Agglutinine, nur OSTRIANINE[54] will bei milzbrandinfizierten und kranken Kaninchen Agglutination des Blutserums beobachtet haben. Bei durch die Immunisierung mit Pest- Dysenteriebazillen marastisch gewordenen kleinen Versuchstieren wurden keine Agglutinine gefunden. P. MÜLLER[55] hat übrigens beobachtet, dass äußere Einflüsse, z. B. der des Hungerns, auf die Produktion von Agglutininen nicht gleichartig sind; das Agglutinationsvermögen wurde bei Typhus- und Pyocyanbazillen vermehrt, bei Dysenteriebazillen, Vibrio Metschnikoff und Proteus herabgesetzt.

Wenn auch, wie wir früher anführten, die Agglutinine als Reaktionsprodukte auf Bakterienkörpersubstanzen zu betrachten sind, und wir die Anschauung aussprechen, dass im allgemeinen für alle Bakterien Agglutinine bestehen, so ergeben sich doch bei den einzelnen Bakterien große Unterschiede in der Höhe der Agglutinationskraft und ihrer Intensität, Unterschiede, die allem Anschein nach weniger in den Verschiedenheiten der Sera ihren Grund haben, als in einer verschiedenen Empfindlichkeit der einzelnen Mikroorganismen für die Agglutinine; das erhellt auch aus dem Umstande, dass bei den gut agglutinirbaren Bakterien durch sehr geringe Mengen wirksame Agglutinine hervorgerufen werden. NICOLLE & TRENELL[56] haben bereits ausgeführt, dass man nach der Agglutinabilität dreierlei Gruppen unter den Bakterien unterscheiden könne: solche mit guten agglutinativen Eigenschaften, solche mit geringerer und oft sehr schwankender Sensibilität und endlich drittens solche, die so wenig empfindlich sind, dass sie fast refraktär erscheinen. Wie so oft bieten sich auch hier die feinsten Uebergänge zwischen den einzelnen Gruppen. Zu den gut agglutinablen der I. Gruppe wären zu zählen: Typhusbazillen, verschiedene Rassen des B. coli und nahestehende Formen wie Psittakose, Dysenterie, B. enteritidis u. s. w., die Choleravibrionen und ihre Verwandten, Pyocyaneus, Proteus, Rotz, Pest; die 2. Gruppe würde eingeleitet sein, mit Diphtheriebazillen, Milzbrand, B. tetani, septique, Tuberkelbazillen, B. influenzae, Meningococcus, B. Chauvoei, Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken u. s. w., Soor und Hefen, zur 3. Gruppe gehörig

wären der Friedländersche Pneumoniebacillus, Sklerombacillus, B. mucosus zu zählen. Bei der ersten Gruppe kennen wir die Agglutination beim kranken oder rekonvaleszierten Menschen, bei der 2. zumeist nur bei künstlich erzeugten Seris, seltener auch beim infizierten Menschen oder Tier und dann nur in meist geringer Menge, bei der 3. sind auch künstlich keine nennenswerten Agglutininmengen zu erzielen.

Bei der nun folgenden Besprechung der allgemeinen Verhältnisse über Vorkommen, Entstehung, Verbreitung und Ausscheidung u. s. w. der Agglutinine wollen wir gemeinsam sowohl die experimentell erhobenen als auch die bei menschlichen Erkrankungen speziell bei Typhus zahlreich beobachteten Thatsachen benützen.

Normalagglutinine.

Bereits Gruber & Durham und ihr erster Schüler Grünbaum kannten die Agglutinationskraft des normalen Blutserums von Menschen und Tieren auf verschiedene Bakterien. So agglutiniert das normale menschliche Serum häufig Bacterium coli, Pyocyaneus, Staphylokokken, Vibrio Danubicus, Mäusetyphus, Typhusbazillen, andere Bakterien, wie Cholera, Streptokokken, Bacterium Friedländer gar nicht (Kraus & Löw[47]), während Posselt & Sagasser[52] bei normalen Menschenseris außer für Typhus und Coli auch Agglutination für Choleravibrionen und Dysenteriebazillen fanden. Während Typhus selten mehr als 1:30 eines normalen menschlichen Serums agglutiniert wird, wird vielfach Bacterium coli noch in 50facher Verdünnung agglutiniert und Staphylokokken in einigen Stunden noch in 100facher Verdünnung; nach Kolle & Otto[58] aber nur im konzentriertem Serum; der Bodensatz, der sich bei Verdünnungen entwickelt, ist nach letzteren Autoren keine echte Agglutination, da er sich beim Aufschütteln als Emulsion auflöst. Auch Tiersera agglutinieren sehr häufig verschiedene Bakterien.

Es agglutiniert Pferdeserum nach Kraus & Löw Typhus, Coli, Vibrio Danubicus, Metschnikoff, Mäusetyphus, Staphylokokken, Milzbrand, Pyocyaneus, nicht agglutiniert werden: Choleravibrionen (nach Kolle[59] jedoch auch bei 1 : 40, Bordet) und Pestbazillen, nach Hetsch & Lentz[60] werden choleraähnliche Vibrionen noch bei 1 : 100 — 1 : 200 agglutiniert. Kaninchenserum agglutiniert bei der Mehrzahl der Beobachter Coli durchwegs, andere Mikroorganismen wie Typhus, Pyocyaneus, Mäusetyphus, Vibrio Danubicus nur ausnahmsweise, nach Kolle & Otto auch Staphylokokken. Nicolle & Trenell[56] haben im Serum normaler Kaninchen niemals Agglutination beobachtet, während Goldberg[15], Löwit & Schwarz[28], Posselt & Sagasser[52] Agglutination auf Typhusbazillen, Vibrio Cholerae und Vibrio Metschnikoff im Normalserum von Kaninchen niemals vermisst haben. Auch im Normalserum der Katze, von Hunden, Gänsen, Enten, Hühnern (Gengou[9]) wurden Agglutinine gegen diese drei Mikrobenarten häufig gefunden (Löwit & Schwarz[28]). Das Meerschweinchenserum zeigt kein so konstantes Verhalten gegen Coli und Typhus, wohl aber gegen Milzbrand, 1 : 40 (Gengou).

Es bestehen im Vorkommen normaler Agglutinine demnach große Differenzen, nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch bei Individuen derselben Art, indem das eine Tier ein Serum besitzt, das verschiedene Mikroorganismen agglutiniert, während das Serum anderer Individuen dieselben Mikroorganismen unbeeinflusst lässt, z. B. fand Kraus[47] unter sechs untersuchten Ratten eine, deren Blutserum typische

Reaktion auf Streptokokken gab, sogar noch 1:20. Die Höhe dieser Normalagglutination ist sehr schwankend; GENGOU[9] fand für Milzbrand bei Ratten, Kindern und Neugeborenen 1:20, Pferden 1:30, Ziegen und Meerschweinchen 1:40, Ochsen 1:20, Hunden 1:100, Milzbrand des II. Vaccins wird in noch höherem Maße agglutiniert, vom menschlichen Serum 1:250—350 (LAMBOTTE & MARÉCHAL) auch 1:500. Für Choleravibrionen fand KOLLE Agglutination durch das Serum von Kaninchen 1:20, Esel 1:25, Pferd 1:40, Ziege 1:50; für Dysenteriebazillen fand LENTZ[62] im Normalziegenserum 1:50. Sehr verbreitet sowohl beim Menschen und bei Tieren scheint die Agglutinationsfähigkeit auf Bacterium coli zu sein (KÖHLER & SCHEFFLER[63]), wenn auch häufig nur 1:30 oder darunter, so doch auch 1:50 (KRAUS), 1:100 (JATTA[64]). Bemerkenswert hohe Werte $A_2 = 200$ und darüber wurden im normalen Pferdeserum gegenüber Rotzbazillen und einzelnen choleraähnlichen Vibrionen gefunden. Relativ hohe Werte für Coli wurden in den zahlreichen Untersuchungen bei Typhuskranken gefunden, die man ebenso wie die Agglutinine eventuell auch anderer Bakterien als »normale« betrachtete. Wir werden hören, dass diese Auffassung nicht immer zutrifft, immerhin kann es der Fall sein.

Für manche Mikroben scheint normale Agglutination des menschlichen Serums zu fehlen. Es wird ziemlich übereinstimmend angegeben für Pest, Diphtheriebazillen, Tetanusbazillen (Pferd) und andere.

Eine Erklärung für die mannigfaltigen Unterschiede lässt sich begreiflicherweise nicht geben; doch erscheint die Thatsache sehr beachtenswert, dass das normale Serum von Föten (G. MÜLLER[65]) und von Neugeborenen viel seltener und in viel geringerem Grade Agglutinine besitzt. GRÜNBAUM konnte diesen Unterschied zwischen mütterlichem und kindlichem Serum bereits nachweisen. Es hat daher eine gewisse Berechtigung, dass die bei Kindern unter sieben Jahren im allgemeinen schwächere Agglutinationskraft des Blutes auf pathogene Bakterien z. B. bei Typhuserkrankungen mehr Bedeutung besitzt als bei älteren Individuen und Erwachsenen. PFAUNDLER[66] fand bei Kindern und Säuglingen keine Agglutination des Serums auf Colibazillen bei 1:10, auch nicht mit konzentriertem Serum, bei älteren Kindern selten bis 1:30. Bei neugeborenen Meerschweinchen finden KRAUS & LÖW[47] niemals Agglutination auf Bacterium coli, während das Serum alter Tiere noch bei etwa 1:20 wirksam ist. Es ist also diese Coli agglutinierende Eigenschaft des normalen Serums als erworben zu betrachten; naheliegend erscheint es, eine hypothetische Erklärung für diese Thatsache darin zu finden, dass teils physiologisch vom Darme aus, eventuell auch anderwärts, teils infolge bakterieller Infektionen eine Resorption von bakteriellen Substanzen im Laufe des späteren Lebens erfolgt, und ist dies namentlich für Bacterium coli und seine Varietäten leicht möglich. Es sei hierbei an die Befunde PFAUNDLERS erinnert, der bei allen Säuglingen und auch in fast allen Fällen bei älteren Kindern, welche eine Darmaffektion hatten, Agglutination auf Coli des eigenen Darmes beobachtete oder die Fälle mit Typhusagglutination = 50 und mehr, welche von einem vor Jahren überstandenen Typhus dauernd geblieben ist (KASSEL & MANN[67], STEINBERG[68] u. s. w.). Ferner sei erinnert, dass bei manchen Tieren z. B. Kaninchen in den Lymphapparaten des Darmes sich konstant Bakterien (RIBBERT[69]) finden, ja auch in den mesaraischen Drüsen Bakterien gefunden worden sind, und dass von manchen neueren Autoren (ROGOSINSKI[70], WRZOSEK[71]) die von NEISSER und OPITZ bestrittenen Befunde

Nocards vom Bakteriengehalte der Lymphe während der Verdauung wieder bestätigt werden. Bezüglich der großen Differenzen in der Intensität der Reaktion wäre auch daran zu erinnern, dass es zweifellos sehr leicht agglutinable Bakterien und Bakterienstämme giebt; zu solchen wäre z. B. das I. Vaccin Milzbrand zu zählen, ferner in den Laboratorien langgezüchtete Typhus-, Choleramikroben u. s. w. Normalserum kann auch Sporen agglutinieren (Halban[71a], Kraus & Löw).

Die Agglutinine sind, so wie sie uns im Blutserum bekannt sind, verhältnismäßig sehr resistente Körper, die weder vom Licht, noch durch Fäulnis beeinflusst werden (Bensaude, 10 Tage Fäulnis im Kadaver; sie vertragen im allgemeinen Temperaturen bis 62° C ohne jegliche Schädigung, ebenso Frieren, ja abnorm tiefe Temperaturen und werden durch Trocknen nicht verändert. Das Tuberkulose- und das Pestagglutinin werden bei 56° C inaktiv und Pick[75] fand das Choleraagglutinin empfindlicher gegen höhere Temperaturen (65°) als das Typhusagglutinin, dessen Resistenz von der Menge und Art der vorhandenen Eiweißkörper abhängt.

Die normale Agglutination wird, da sie häufig für verschiedene Bakterien besteht, auch als nicht spezifisch bezeichnet. Das ist jedoch in dieser präzisen Form nicht ganz richtig. Es wird allerdings kein Zweifel darüber bestehen, dass ein Choleraagglutinin unter den dermaligen Verhältnissen in Europa nicht spezifisch entstanden sein kann, sondern dass es sich um ein Mitagglutinin handeln muss (vergl. später Abschn. V); solange aber das betreffende Hauptagglutinin nicht bekannt ist, verhalten sich solche Mitagglutinine wie Spezialagglutinine; sie sind spezifisch absorbierbar. Bereits Bordet[72] fand, dass bei Eintragung von Choleravibrionen in ein diese und Typhusbazillen agglutinierendes Normalpferdeserum die nach Zentrifugierung abgehobene Flüssigkeit Choleravibrionen nicht mehr agglutinierte, wohl aber noch die Typhusbazillen. In analoger Weise haben auch Eisenberg & Volk[73] die Absorption des normalen Typhusagglutinins durch Typhusbazillen ebenso wie A. Rodet[74] erwiesen. Die spezifische Absorption ist ein Beweis für eine gewisse Unabhängigkeit des vorhandenen Normalagglutinin, das sich damit ähnlich verhält wie die Immunagglutinine. Im allgemeinen ist wie bei anderen Antikörpern anzunehmen, dass Normal- und Immunagglutinine identisch sind; für das normale Typhusagglutinin im Kaninchenserum liegt allerdings die Angabe vor (Rodet), dass es bereits bei 55° zerstört wird, während das Immunagglutinin Temperaturen von 58°—60° ohne jede Schädigung verträgt. Auch sonst sind Unterschiede zwischen normalen und Immunantikörpern in anderer Richtung bekannt; Kraus[76] fand im Ziegenserum ein normales Antitoxin gegen Vibriotoxin Nasik, welches sich vom Immunantitoxin nicht einmal quantitativ, sondern nur durch geringere Affinität, längere Bindungsdauer unterschied.

Ueber die Frage, ob die normalen Agglutinine auch im kreisenden Blute vorhanden sind, wollen wir gemeinsam mit den Immunagglutininen berichten.

Immunagglutinine.

Im allgemeinen hat jede Art der Einverleibung von Bakterien, auch die stomachale, sobald es überhaupt zur Resorption von bakteriellen Körpersubstanzen von den Geweben her kommt, die Entwicklung von Agglutininen zur Folge, daher besonders die subkutane oder intravenöse Injektion oder in die serösen Höhlen. Man bedient sich auch gemeinhin

dieser Wege zur Einverleibung; nach vergleichenden Untersuchungen W. HOFFMANNS[77] scheint die intravenöse Injektion, ähnlich wie man es für Eiweißpräzipitine kennen gelernt hat, wie es auch PFEIFFER in letzter Zeit für die bakteriolytischen Immunkörper beobachtet hat, die günstigste Methode zu sein; intravenöse Injektion ergab Agglutination 1 : 5000, intraperitoneale und subkutane eine geringere (1 : 1000, nach NOBÉCOURT & BIGART[77a] besteht hierbei kein Unterschied in der Höhe der Agglutination); die Ueberlegung PFEIFFERS[42] für dieselbe Thatsache bei der Produktion des bakteriolytischen Immunkörpers dürfte auch hier gelten, dass nämlich lokal bereits eine gewisse Absättigung zustande kommt, daher weniger Bakteriensubstanz in die Organe kommt, in denen die Bildung der Agglutinine stattfindet. HOFFMANN[77] und nach ihm KASTEN[31] konnten auch durch kutane Infektion, Einreibung von Typhus- und Cholerakulturen auf der rasierten Haut von Kaninchen, ein agglutinierendes und baktericides Serum gewinnen, nach KASTEN gelingt dies sogar bei Verwendung von auf 65° abgetöteten Bazillen. Dabei wird das Agglutinationsvermögen sogar stärker als bei Verwendung lebender Kulturen. Diese Versuche zeigen zweifellos, dass die Resorption von minimalen Mengen von Bakteriensubstanz zum Entstehen von Agglutininen genügen, nach STÄUBLI[78] z. B. $^1/_{60}$ Agarkultur, nach SHIGA beim Menschen 0,25—0,5 eines Kochsalzauszuges von Typhusbazillen, auch eine auffallende Analogie zu den Präzipitinen, für deren Entstehung die Injektion minimaler Mengen (0,06) von Eiweißlösungen genügt (OBERMAYER & PICK[79]). Auch ältere Beobachtungen, wie solche bei den Einimpfungen abgetöteter Choleravibrionen oder Typhusbazillen am Menschen (eine 2 mg-Oese!), zum Studium und als Schutzimpfung von PFEIFFER & KOLLE[80], von WRIGHT & SEMPLE[81], von KRAUS erhoben worden sind, stimmen bezüglich der reichlichen Agglutininbildung überein. Es kann aber auch die stomachale oder intrapulmonale Einverleibung von Bakterien zur Bildung von Agglutininen führen. Vom Darme aus tritt dieselbe anscheinend unter gewissen Verhältnissen (Bakterienart? große Mengen?) ein. WIDAL hat bei Kaninchen, welche Psittakosekulturen gefressen hatten, Entstehen von Agglutininen (ob das Serum vorher kontrolliert?) beobachtet. Ferner ist es, wie bereits angeführt, OTTO & FRÄNKEL[32] gelungen durch Verfütterung großer Mengen von Typhuskulturen in Milch bei Hunden (RODELLA[154]) ein agglutinierendes Serum zu gewinnen. Es ist nicht anzunehmen, dass es bei Meerschweinchen hierbei zu einer Infektion der Tiere gekommen ist (bemerkenswert, dass aller Schutzwert fehlte), wie es bei analogen Versuchen von CHANTEMESSE & RAMOND[82], REMLINGER[83] der Fall war, die bei Affen und Kaninchen durch Verfütterung von Typhusbazillen auch Agglutinine im Blutserum fanden, aber Krankheit hervorgerufen hatten. OTTO & FRÄNKEL[32] erhielten nämlich auch durch Verfüttern von im Dampf sterilisierten Kulturen nach längerer Dauer (4 Wochen dasselbe Resultat, wenn auch ein wesentlich geringer wirksames Serum (1 : 60 gegenüber 1 : 500). Bekanntlich wird auch für die Präzipitine angegeben, dass bei reichlicher Fütterung von Hühnereiweiß ein Hühnerpräzipitin im Blutserum der Tiere auftritt. Bei der Resorption von Bakterien von seite der Luftwege hat JULES REHNS[84] das Auftreten von Agglutininen erwiesen. Das Zentrifugat von 25 ccm Typhusbouillonkultur erzeugte intrapulmonal injiziert in 10 Tagen Agglutinine 1 : 250—1 : 600. Die Injektion derselben Dosis in den Magen (Pepsin zerstört sehr rasch die agglutinogene Substanz) hatte gar keinen Erfolg. Auch die Einfüh-

rung von mit Kulturen (Typhusbazillen) gefüllten Kollodiumsäckchen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen hat nach D'ESPINE & MALLET[85], MAC CRAE[86] die Bildung von Agglutininen zur Folge, nach 19 bis 21 Tagen Werte von 1:1000; nach Entfernung der Säckchen schwindet das Agglutinin. Nach mehrfachen Angaben hat auch der Charakter der jeweilig verwendeten Kulturen einen Einfluss auf die Agglutininbildung. So wird von JULES REHNS[87] angegeben, dass schwach agglutinable Typhusbazillen geringere Agglutinine erzeugen als gut agglutinable; KLINGER[88] hat eine ähnliche Beobachtung gemacht, nach der ein schwer agglutinabler aber hoch virulenter Typhusstamm auch auf ihn weniger wirksames Agglutinin erzeugte; er wurde 1:4000, andere Stämme 1:20000 agglutiniert. Vielfach wurde auch beobachtet, dass virulentere Kulturen besser Agglutinine bilden als ganz avirulente (PFEIFFER[89], KOLLE bei Cholera, eigene Beobachtung bei Pest u. s. w.). Doch ist diese Thatsache nicht durchgreifend, aber sehr wichtig.

Die Agglutinationskraft eines Serums kann sehr bedeutend werden: 1:1000000 für Typhusbazillen (VAN DE VELDE[173c]), 1:2000000 für Colibazillen (DURHAM[170]).

Auch bei Kaltblütern kommt es nach WIDAL & SICARD nach subkutaner Injektion von Typhusbazillen und zwar ganz unabhängig von einer Empfänglichkeit des Tieres für die Bakterien zur Bildung von Agglutininen. Dabei hat die Größe der Dosis viel mehr Bedeutung als beim Meerschweinchen und Kaninchen. Der Frosch produziert Agglutinin am besten bei Temperaturen von 27—33° C aber auch bei 21 bis 23°; bei 12—14° treten dieselben nur sehr langsam und in geringer Menge auf; bei Schildkröten nach starken Dosen von Typhusbazillen bei 30—37° nach 14 Tagen, beim Krokodil erst nach 18 Tagen.

Bekanntlich erzeugen nicht allein lebende Mikroben sondern auch abgetötete (zuerst von WIDAL, DURHAM [Chloroform abgetötet oder bei 60° C] CHANTEMESSE, FÖRSTER angegeben, jetzt zur Methode geworden), Sporen (DEFALLE[93], LEVADITI), ferner auch filtrierte Kulturen (WIDAL, CHANTEMESSE[92], LEVY & BRUNS[94], WINTERBERG[95], VALAGUSSA[96], ORLOWSKI[97]) oder Auszüge von Bakterien, die Kochsalzextrakte PICKS[98], von NEISSER & SHIGA[98a], alkoholische von RODET & LAGRIFOUL[99], Ammonsulfatniederschläge (BRIEGER & SCHÜTZE[34], BRIEGER & MAYER[35]) Agglutinine. Namentlich bei den letzt angeführten Versuchen gelang es, wie auch NEISSER & SHIGA, in kurzer Zeit (8 Tage) ein hoch agglutinierendes Serum zu gewinnen. Wichtig ist die Angabe, dass vorausgegangene Erkrankung (SHIGA[78a], Typhus) oder Immunisierungen (VERNEY[246]) reichlichere Agglutininproduktion zur Folge haben. LEVADITI[100] will eine Förderung der Agglutininbildung durch Injektion von Salzlösungen (phosphorsaures Natrium) beobachtet haben; bei Tieren, welchen außer den Pyocyaneuskulturen auch steigende Mengen von Salzlösungen (phosphorsaures Salz) injiziert wurden, waren Serumverdünnungen von 1:220—1:400, bei den Versuchstieren ohne Salzlösung nur solche von 1:15—1:40 wirkungsfähig.

Die Agglutinine erscheinen im Blute der Warmblüter im allgemeinen in 3—4—6 Tagen auch erst nach 8—10 Tagen nach der ersten Injektion (bei Kaltblütern entsprechend dem trägeren Stoffwechsel nach 14 Tagen und später), WIDAL & SICARD[12] geben 3 Tage, LEVY & BRUNS 3½ Tage an, ebenso FODOR & RIGLER[101]; DEUTSCH[102] konnte zum mindesten nach 3—4 Tagen, JATTA[103] bereits nach 2 Tagen und VAN EMDEN[104] ebenfalls am 2. Tage bereits die Agglutinine nachweisen.

Nach einer verschieden langen Inkubation können dieselben nun ganz plötzlich »blitzartig« auftreten (1 : 40) oder allmählich ansteigend. Die Inkubation für das Entstehen der Agglutinine erklärt ihr verschiedenes Verhalten bei menschlichen Erkrankungen, zudem wie bereits erwähnt, schwere, namentlich tödlich verlaufende Infektionen zu keiner Agglutininbildung führen. Jörgensen & Madsen[105] unterscheiden für den temporären Verlauf des Agglutiningehaltes des Serums bei aktiver Immunisierung mit Typhusbazillen oder Choleravibrionen, Levin[106] analog für Colibazillen, 4 Phasen an der Kurve, die nach dem jeweiligen Gehalte an Agglutinin konstruiert worden ist:

1. Phase 3—6 Tage nach der Injektion, in welcher sich kein Agglutinin oder eine Verminderung etwaigen normalen findet;
2. Phase 3—6 Tage mit raschem Anstieg des Agglutiningehaltes, so dass das Maximum gegen den 7.—13. Tag post injectionem zur Erscheinung kommt.
3. Eine Phase des Abfalls, zuerst rapid, dann aber
4. ein Zustand gleichmäßiger Höhe oder langsamen Abfalls.

Nach Stäubli[78] findet die Zunahme des Agglutinins (Typhusagglutinin bei Meerschweinchen) nicht nach einfachen Proportionen statt, sondern nach Potenzen, in derselben Zeiteinheit z. B. von 100 auf 200, so dass, wenn in der 1. Zeiteinheit der Wert 25 ist, derselbe in 6 Zeiteinheiten bereits 800 beträgt; dabei bleibt die relative Zunahmeenergie ungefähr konstant.

Es kommen nun bei Phase 3 und 4, wenn man dieser Einteilung folgen will, sehr wechselnde Verhältnisse vor. So gab Gruber bereits an, dass bei Tieren, welche 7—13 Monate vorher immunisiert worden waren, noch im Blutserum, in der Peritoneallymphe Agglutinine vorhanden waren; Widal fand bei Typhusrekonvaleszenten noch im 6. und 8. Monate nach der Erkrankung ausgesprochene Reaktion des Serums und wie einzelne Beobachtungen z. B. Weinberg[107], Kassel & Mann, Fränkel & Steinberg[68] zeigen, können nach überstandenem Typhus jahrelang Agglutinine (1 : 50—1 : 160) erhalten bleiben. Die Untersuchungen Weinbergs an 107 abgelaufenen Typhusfällen nach mehreren bis zu 20 und darüber Jahren sind allerdings nur bei einer Serumverdünnung 1 : 10 durchgeführt. Nach Köhler[108] zeigen aber nur wenige Fälle noch nach einem Jahre die Reaktion. Es scheint nicht wahrscheinlich, dass in all diesen Fällen ein dauerndes Vorkommen von Typhusbazillen, z. B. in der Gallenblase (Mac Crae) die Ursache hierfür ist; man könnte sich auch vorstellen, dass die Sekretion der Agglutinine anhält, weil im Stoffwechsel Bedingungen geschaffen wurden, dass diese Stoffe, anderen Zwecken dienend, dauernd gebildet werden. Gewöhnlich verschwinden die Agglutinine nach kürzerer Zeit, wenn die Einfuhr agglutinogener Substanzen aufgehört hat. Bemerkenswert sind Beobachtungen, nach welchen auf einen raschen und hohen Anstieg ein ebenso rasches Verschwinden der Agglutinine eintrat und auch neuerliche Einfuhr kein weiteres Ansteigen (z. B. Brieger & Mayer[35]) zustande bringen konnte; ob hier der Organismus die agglutinogenen Substanzen nun in anderer Weise verändert, oder ob eine Erschöpfung der Zellrezeptoren die Ursache ist, wurde noch nicht eruiert. Die im Organismus entstandenen Agglutinine halten sich einige Zeit, zum Unterschiede von den künstlich eingebrachten; nach Jörgensen & Madsen verschwindet intravenös injiziertes Agglutinin erst rasch, dann langsamer; Grünbaum[107a] fand das Maximum 3 Stunden p. inject., homologe Agglutinine

halten sich etwas länger. Nach KRAUS & JOACHIM[109] sind bereits nach 1 Stunde große Verluste zu verzeichnen, Abnahmen um 2400, 2800, 7000 Agglutinineinheiten; dieselben Autoren nehmen an, dass das Agglutinin (sowie das Antitoxin) zum großen Teile in den Organen zurückgehalten wird.

Die zahlreichen Untersuchungen bei Typhus ergeben bezüglich Zeit des Auftretens, Höhe und Dauer der Agglutinationskraft außerordentliche Verschiedenheiten: Auftreten der Reaktion am 3. oder 4. Krankheitstage und erst nach 3 Wochen (STERN[110]) oder in der 6. Woche (KREISSEL[111]), auch ein stark wechselndes Verhalten in der Höhe, wenn auch im allgemeinen ein Ansteigen bis zu einem Maximum in der Zeit nach dem Fieberabfall, in der Rekonvaleszenz und dann allmähliches Absinken den Typus darstellt: Ansteigen der Agglutinationskurve bei Sinken der Temperatur. Bekanntlich hat COURMONT[112] daraus eine Seroprognostik zu gründen versucht. Auch nach jüngeren Untersuchungen findet COURMONT[112] in der Höhe und im Verlauf der Agglutinationskurve mit Temperatur und den anderen Symptomen beim Typhus gewisse Beziehungen, die prognostisch verwertbar wären. Es kommen eben beträchtliche Schwankungen vor, aber ohne Beziehungen zur Schwere der Erkrankung. PAMART[113] stellte die täglich an 2 Typhuskranken bestimmten Agglutinationswerte des Serums zusammen, welche außerordentliche Schwankungen innerhalb 24 Stunden zeigten, z. B. von 100 auf 1500, von 700 auf 20, um innerhalb zweier Tage wieder auf 600 anzusteigen; bei geringem Gehalte an Agglutinin kann dasselbe auch zeitweise vollständig verschwinden, Thatsachen, welche bei der praktischen Verwertung der Agglutination zu berücksichtigen sind. FRÄNKEL & OTTO[32] machten bei ihren Tieren Blutverluste, Eiterungen für ähnliche starke Schwankungen verantwortlich. Auch bei Dysenterie (VEDDER & DUVAL[114]), Maltafieber (BIRT & LAMB[115]) wurden rasche und plötzliche Schwankungen gefunden; bei letzterem wurde mehrmals Sinken einer ziemlich bedeutenden Agglutinationskraft unmittelbar vor einem neuerlichen Fieberanfall beobachtet. Es läge nahe, dieses Absinken mit der Absorption von seite reichlich zur Entwicklung gekommenen Bakterien in Beziehung zu bringen. P. MÜLLER[55] fand auch nach frischer Injektion Abfall des Agglutinins infolge Bindung an die injizierten bakteriellen Substanzen analog DUNGERN für Majaplasma, während JÖRGENSEN & MADSEN angeben, dass der Abfall der Kurve nach neuerlicher Injektion fehlt oder kaum ausgesprochen ist; auch Untersuchungen STÄUBLIS[78] ergeben kein abnormes Sinken des Agglutinins direkt nach den Injektionen der Bakterien, so dass sich für die Agglutinine nicht die »Wellenbewegung der Kurve« nachweisen ließ, wie sie für die Antitoxine nach Injektion von Toxinen von BRIEGER und EHRLICH, von SALOMONSEN und MADSEN u. a. gefunden worden ist.

Auch darin scheint nach den Angaben in der Litteratur keine Uebereinstimmung mit dem Verhalten der Antitoxine zu bestehen, dass sich die Agglutinine nach dem Blutwechsel nicht wieder regenerieren: nach noch nicht publizierten Versuchen ROTHBERGERS erfolgt eine Regeneration in verschiedenem Grade nur wenn seit der letzten Injektion eine kurze Zeit verstrichen ist, erfolgt der Blutwechsel 2—3 Tage nach der letzten Injektion, so kann der Agglutiningehalt höher sein als vorher.

Die Agglutinine finden sich außer im Blute auch in den Flüssigkeiten der serösen Höhlen (ACHARD & BENSAUDE[116], P. COURMONT[117], LEVY & GISSLER[118]), in den Auszügen blutleerer Organe, aber immer

sowohl nach den Beobachtungen beim Menschen (WIDAL & SICARD, COURMONT u. s. w.) als bei Tierversuchen in viel geringerer Menge als im Blutserum; bei Tuberkulose will P. COURMONT[119] in pleuritischem Exsudat mehr Agglutinin gefunden haben. Vollständiges Fehlen (MÉNÉTRIER[120]) in einem pleuritischen Exsudate bei Anwesenheit von Typhusbazillen bei positivem Blutbefunde bezieht COURMONT[121] auf eingetretene Absorption des Agglutinins durch die Bazillen. Reichlich findet sich Agglutinin in der Flüssigkeit von Vesicatorblasen; im Humor aqueus, in der Cerebrospinalflüssigkeit können dieselben fehlen; doch finden sich solche auch bei nicht sehr hohem Agglutiningehalte des Blutserums. Der Inhalt von Vesicatorblasen wurde auch zur Vornahme der WIDALschen Probe verwendet (URBAN[122], HOFMANN[123]).

Der Uebergang der Agglutinine von der Mutter auf den Fötus erfolgt nicht regelmäßig. SCHUHMACHER[123a] fand, während bei 41 gesunden Wöchnerinnen das Blut 1:10 oder mehr Typhusbazillen agglutinierte, nur bei 7 Kindern Agglutination 1:10. WIDAL & SICARD verzeichnen bei Kaninchen mit Typhusinfektion, ACHARD[124] bei Meerschweinchen mit Proteus und Choleravibrionen teilweise, DIEUDONNÉ[125] bei choleraimmunisierten Meerschweinchen positive Beobachtungen, REMLINGER[126] nur dann, wenn die Immunisierung während der Tragzeit durchgeführt wurde. GENGOU[39] sah bei einer Ziege mit Milzbrand Agglutinin 1 : 400 keinen Uebergang. JUREWITSCH[127] fand bei 31 Fällen bei Meerschweinchen in dreien gar keine Agglutinine im Fötus; in den positiven Fällen immer hohen Agglutiningehalt im Serum der Mutter, bei den Föten viel schwächer, nach JUREWITSCH bei 25 Würfen im Durchschnitte 10mal schwächer; die Agglutinine verschwinden bei den Jungen nach den meisten Beobachtungen sehr bald. Beim Menschen ergeben sich widersprechende Beobachtungen: ETIENNE[128], Fötus einer an Typhus verstorbenen Mutter negativ, JEHLE[129], 5monatlicher Fötus, Mutter 3. Krankheitswoche eines Typhus, CHARRIER & APERT[130] 3—4monatlicher Fötus, STENGEL[131], Kind während Typhuserkrankung geboren, KIRTON[132] 6monatlicher Fötus und reifes Kind, sämtlich negativ, Mütter positiv, STÄHELIN[133], normale Geburt 33 Tage nach der Erkrankung, Uterusblut 1 : 20 komplett, Nabelvenenblut negativ, SHAW[134], Mutter Typhus überstanden, 4 Monate später reifes Kind, BOLTON[135] Frau 3. Monat der Schwangerschaft, Blut 1 : 20 positiv, Fötus negativ, keine Typhusbazillen, Frau 8. Monat der Gravidität, Geburt in der 3. Krankheitswoche, Kind negativ, Tod desselben nach 12 Stunden, keine Typhusbazillen aber Coliinfektion, KASSEL & MAN[67], Typhuserkrankung vor Jahren, mütterliches Serum 1 : 50, kindliches negativ. — Diesen zahlreichen negativen Fällen stehen einige positive gegenüber, so MOSSÉ & DAUNIC[136], Geburt 3 Monate nach dem Fieber, mütterliches Blut agglutiniert 1 : 20, kindliches 1 : 1, MAHRT[937], Frau am Ende der Schwangerschaft erkrankt, $A_2 = 40$, gesundes Kind $A_2 = 10$. KIRTON[132], ausgetragenes Kind, CHAMBERLENT & SAINT PHILIPPE[138], frühgeborenes Kind, GRIFFITH[139], 7 Wochen altes Kind einer Mutter, die an Typhus erkrankt, BOLTON[135], Geburt am 25. Krankheitstage, Mutter 1 : 40, Fötus 1 : 20, enthält in den Organen Typhusbazillen; JEHLE[129], Mutter in der 3. Krankheitswoche 1 : 100, Fötus 1 : 30, keine Bazillen, SCHOLZ[140], Frühgeburt 1 : 250, bakteriologisch nicht untersucht, ZÄNGERLE[141], Geburt in der 3. Krankheitswoche, gesundes Kind, 1 : 30 positiv wie das mütterliche Serum, nach einigen Monaten an Varicellen gestorben, ETIENNE, Fötus einer an Typhus verstorbenen Frau hatte höhere Agglutinations-

kraft 1 : 200 als das Herzblut der Mutter 1 : 150, auch die Amnionsflüssigkeit 1 : 200 positiv, keine Bazillen. Letzterer Fall wurde vom Autor dahin gedeutet, dass nicht ein Uebergang der Agglutinine von der Mutter bestand, sondern dass der Fötus Agglutinin selbständig gebildet hat, LAGRIFOUL & PAGÉS [142] fanden in ähnlicher Weise bei einem Neugeborenen einer phthisischen Mutter Agglutination für Tuberkelbazillen 1 : 10 gegen 1 : 5 im mütterlichen Serum. BOLTON ist geneigt, die Agglutininbildung des Fötus auf Infektion derselben zurückzuführen, womit die positiven experimentellen Ergebnisse WIDALS bei Kaninchen, Mutter vor 6 Tagen geimpft, und REMLINGERS, Immunisierung während der Tragzeit, übereinstimmen könnten. Da die Agglutinationsfähigkeit des kindlichen Blutes häufig nur auftritt, wenn die Typhuserkrankung erst in der letzten Zeit der Schwangerschaft bestand, so könnte man daran denken, dass die Agglutinine sich erst infolge Infektion der Frucht oder infolge Ueberganges agglutinogener Substanz auf die Frucht entwickeln; wie die Infektion der Frucht zustande kommen kann oder nicht, resp. heilen kann, ebenso unbestimmt verhielten sich die Agglutinine; beide Erscheinungen könnten parallel gehen. Gegen diese Annahme spricht allerdings, dass in einem Teil der Fälle beim Menschen und auch bei den Tierexperimenten die Agglutinine des Jungen rasch geschwunden sind, also nicht autonom gebildet wären. Natürlich ist nicht ausgeschlossen, dass in manchen Fällen in der Frucht (z. B. Fall ETIENNE) auch eine selbständige Bildung von Agglutininen erfolgen kann. Diese Annahme würde eine Unterstützung finden in dem von HALBAN & LANDSTEINER [143] konstatierten autonomen Verhalten des kindlichen Blutes gegenüber dem mütterlichen Blute.

Zweifellos ergiebt sich ein Uebertritt von Agglutininen aus dem mütterlichen Organismus auf die Frucht aus den Versuchen, in welchen agglutinierende Sera den trächtigen Weibchen injiziert wurden; JUREWITSCH fand in 9 Fällen konstant in den Früchten ebenfalls Agglutinin, welches ganz analog wie in den Fällen, wo die Mütter mit Typhusbazillen infiziert worden waren, rasch verschwand.

Die Art der Ausscheidung der Agglutinine, die Ursache ihres Verschwindens sind noch unbekannt. COURMONT [117] vermutet, dass Leber und Milz Agglutinine zerstören, indem das Blut der abführenden Gefäße dieser Organe ca. 15mal weniger Agglutinin enthält als das einströmende. Die Angabe über ihre Ausscheidung im Harn (WIDAL & SICARD [144], BORMANS [145]) erscheint sehr zweifelhaft, indem in diesen Fällen erst bei gleichen Mengen Harn die Reaktion nach einigen Stunden bei Bruttemperatur aufgetreten ist und die Möglichkeit einer Scheinagglutination nicht abzuweisen ist. Es wurden auch im Harn bei Untersuchungen von Typhuskranken (PEISER [116], 25 Fälle, JAMES LEVY & GIESSLER, 10 Fälle), so auch in experimentellen Untersuchungen STÄUBLIS [147] Agglutinine nicht nachgewiesen. CHAIRNS & WENHARDT [148] geben an, dass der Urin Pestrekonvaleszenter ebenso wie das Blut agglutiniere, eine Angabe, welche durch andere Untersuchungen nicht bestätigt wurde (Beimengung von Blut?).

Ueber den Gehalt der Galle an Agglutininen wäre zunächst zu bemerken, dass dieselbe sowie taurocholsaures Natron manchmal nicht spezifisch agglutinieren können (chemische Agglutination, KÖHLER [119]); über Gehalt an spezifischem Agglutinin liegen widersprechende Beobachtungen vor. Während CANTANNI [150] bei gegen Typhus und Coli immunisierten Tieren die Galle von ziemlich stark ausgeprägt agglutinierender Wirkung fand, wenn sie auch weit niedriger war als die des Blutes, fand

Stäubli einen ganz geringen Gehalt von 1:5, eine Andeutung, während das Serum noch bei 1:12500 wirksam ist. In einem Falle war Galle in der Verdünnung 1:50 wirksam, da war aber das Tier sechs Stunden nach dem Tode gelegen. Stäubli macht mit Recht darauf aufmerksam, dass, namentlich bei hohem Gehalt des Blutes an Agglutininen, die Beimengung geringer Blutmengen bereits einen geringen Agglutiningehalt vortäuschen kann, so dass bei Leichenuntersuchungen ein sehr vorsichtiges Gebaren notwendig ist.

Im Thränensekret fand Stäubli[147] erst nach Steigerung der Sekretion durch Pilokarpin bei 1:10 Agglutinin gegenüber 1:25000 im Blutserum. Auch der Gehalt des Speichels ist sehr gering, aber doch etwas erheblicher. In denselben Untersuchungen wurde solcher in Verdünnungen von 1:20—1:50 bei Blutserum von 1:10000 und 1:25000 wirksam gefunden. Im Fruchtwasser fanden sich nur geringe Andeutungen bei hoher Konzentration, so dass auch dieser Gehalt nicht unbedingt angenommen werden kann, weil durch Beimischung minimaler Quantitäten Blut die Wirkung vorgetäuscht sein kann. Der Fall Etiennes, in welchem die Amniosflüssigkeit in der Verdünnung 1:200 wirksam war, wurde bereits erwähnt. Anzuführen wäre noch, dass nach Stäubli[147] der Mangel an Agglutininen in den Se- und Exkreten nicht darauf zurückzuführen ist, dass die Agglutinine durch dieselben irgendwie modifiziert oder zerstört würden.

Sehr beträchtlich ist der Gehalt der Milch an Agglutinin; in derselben haben Achard & Bensaude[151] (1896), ferner Thiercelin & Lenoble[152] zuerst bei Wöchnerinnen, die an Typhus erkrankt waren, R. Kraus[153] (1896) bei immunisierten Ziegen (Typhusbazillen, Choleravibrionen und Bacterium coli) den Gehalt an Agglutininen nachgewiesen. R. Kraus[153] konstatierte das Verhältnis des Agglutiningehaltes im Blutserum zu dem der Milch zu etwa 1:10, Rodella[154] bei Meerschweinchen (Proteus vulgaris) ähnlich: Blutserum 1:600 respektive 1:100, Milch 1:60, bei anderen Tieren allerdings 1:40. Kraus konstatierte bereits bei einer Ziege den Agglutinininhalt der Milch als ein Fünftel des im Serum vorhandenen und bezog den hohen Wert auf die Konzentration, da das Tier nur wenig Milch gab. Castaigne[155] fand bei einer Frau, mehrere Wochen nach der Entbindung an Typhus erkrankt, im Blutserum einen Agglutinationswert 1:1200, für die Milch 1:600, P. Courmont & Cade[156] 1:200 für das Blutserum, 1:30 für die Milch. Schuhmacher[157] fand bei einer Frau, die vier Wochen nach einer Typhuserkrankung niedergekommen war, im Blutserum und in der Milch denselben Wert von 1:400. Gleich nach der Geburt kann der Agglutinationsgehalt der Milch den des Serums sogar beträchtlich überragen; so fand Stäubli[147] bei Meerschweinchen neben demselben Gehalt in Blutserum und Milch 1:16000, eine Steigerung auf das 7- bis 15fache: in der Milch 1:100000, im Blutserum 1:12800 respective 6400; bei einem trächtigen, vor längerer Zeit immunisierten Tiere, als die Drüsenfunktion wieder einsetzte, fand sich gar der mehr als 25fache Wert: Milch 1:12800, während im Serum nur mehr 1:400 vorhanden war. Auch in Fällen, wo sich ein geringer Agglutinationswert im Blutserum von einer vor einem oder vielen Jahren bestandenen Typhuserkrankung erhalten hatte, fanden sich Agglutinine in der Milch. Kasel & Man[67] untersuchten drei Fälle; in einem, wo vor 15 Jahren die Erkrankung bestand, fand sich für Blutserum und Milch derselbe Wert von 1:50, in einem anderen, Erkrankung vor einem Jahre, Blutserum 1:25, Milch

1:12. Im allgemeinen scheint nach dem vorliegenden Materiale der Gehalt der Milch an Agglutininen höher zu sein als an Antitoxinen, bei denen Ehrlich das Verhältnis zwischen Milch und Blutserum wie 1:15, 1:20 und 1:30 fand. Die Steigerung des Antitoxingehaltes in der Milch bei der Geburt ist aber auch da beobachtet (Dziergowski bei einer Stute: im Blutserum 300, in der Milch 3000 Diphtherieantitoxineinheiten).

Den Uebergang der Milchagglutinine auf den Säugling haben Widal & Sicard bei den Ehrlichschen Versuchen analog an Mäusen erwiesen; bei Meerschweinchen und Kaninchen gelang es weder ihnen, noch Remlinger[126], Stäubli[147], Dieudonné[125], einen solchen Uebergang nachzuweisen. Analog negativ lauten auch einige Beobachtungen beim Menschen, durchwegs Typhusagglutinin betreffend: Thiercelin & Lenoble[152], Achard & Bensaude[159], Castaigne (I. Observatio), Kasel & Man; Courmont glaubt, dass der geringe Gehalt der Milch an Agglutinin der Grund sei, dass keine Uebertragung stattfand. Ein anderes Mal vermutet er in der Wirkung des Verdauungssaftes eine Zerstörung des Agglutinins; in analoger Weise nimmt Castaigne dyspeptische Zustände für die Fälle an, bei welchen eine Resorption des Agglutinins aus der Milch stattgefunden hat. Positiv lauten die Beobachtungen: P. Courmont & Cade[156], Frau, die seit zwei Monaten ihr Kind stillt, erkrankt an Typhus und stillt weiter; Agglutination des mütterlichen Serums 1:200, der Milch 1:30, des kindlichen Serums 1:10, das Kind wird künstlich ernährt und die Agglutinationskraft verschwindet; Landouzy & Griffon[156], Frau, die nach der Geburt an Typhus erkrankt, stillt das Kind, dieses zeigt positive Widalsche Reaktion; analog ist der zweite Fall Castaignes, wo auch bei der typhuskranken Mutter und beim Säugling positive Widalsche Reaktion sich fand, die beim Säugling verschwand, als die Milch kein Agglutinin mehr enthielt. A_2 der Mutter $= 1200$, A_2 der Milch $= 600$. Mahrt: die typhuskranke Mutter gebärt ein Kind, dessen Serum $A_2 = 10$, stillt dasselbe gegen den ärztichen Rat; das Kind hat nach zwölf Tagen $A_2 = 40$, die Milch $A_2 = 30$; das Kind fieberfrei. Es ist auffallend, dass in allen positiven Fällen die Typhuserkrankung während der Zeit des Stillens bestand; wenn die Typhuserkrankung früher abgelaufen war, so kam es trotz Agglutiningehalt der Milch zu keinem Uebergang der Agglutinine auf das Kind durch die Säugung. Die Widersprüche in den experimentellen Ergebnissen bei Mäusen und andererseits bei Meerschweinchen und Kaninchen sind einstweilen nicht zu erklären; auch die verschiedenen Beobachtungen beim Menschen lassen sich nicht einheitlich erklären (zu geringer Agglutiningehalt der Milch oder dyspeptische Zustände beim Kinde nach Courmont & Castaigne); die Thatsache, dass besonders bei Typhuserkrankung während der Säugung die Agglutinine im Säugling auftreten, lässt daran denken, ob nicht doch mit der Milch gleichzeitig ausgeschiedene Bazillen oder agglutinogene Substanzen übertragen wurden. Allerdings wird auch hier beobachtet, dass das Agglutinin des Säuglings mit dem Schwinden des Agglutinins der Milch in kurzer Zeit verschwindet.

Unsere Kenntnisse über die Entstehung der Agglutinine sind noch recht mangelhaft, darüber steht nur fest, dass sie nicht an der Injektionsstelle der Mikroben zunächst auftreten, sondern immer zuerst in größerer Menge im Blute erscheinen. Bereits Untersuchungen von Achard, Arloing, ferner Rehns, Nobécourt & Bigart konstatierten das erste

Auftreten der Agglutinine im Blute vor dem in serösen Höhlen oder an einer anderen Injektionsstelle. Weil in der leukocytenhaltigen Peritonealhöhle keine Entwickelung von Agglutinin zustande kommt, und weil auch die Leukocytenextrakte keine Agglutinine liefern, so wurde die Beteiligung der Leukocyten an der Bildung der Agglutinine vielfach abgelehnt (Widal & Sicard, Achard & Bensaude, P. Courmont, Gengou, Nobécourt u. s. w.). Gruber nahm eine Beteiligung der Leukocyten an, indem diese die Körperbestandteile der Bakterien aufnehmen, nach 18—20 Std. große Phagocyten (Makrophagen) erscheinen, welche die Leukocyten aufnehmen, in die Gewebe zurückwandern und daselbst die Agglutinine bilden. Auch im subkutanen Exsudate der Injektionsstelle wurden keine Agglutinine gefunden, wenn solche im Blutserum bereits vorhanden waren (z. B. Pestbazillen)[159]. Für die Bildung der mit den Agglutininen nahe verwandten Präzipitine haben neue Untersuchungen von Kraus & Levaditi die Beteiligung der Leukocyten sehr wahrscheinlich gemacht (vgl. Kraus, Präzipitine d. Handbuch).

Die Untersuchungen van Emdens[104] über die Bildungsstätte der Agglutinine des B. Aerogenes in Anlehnung an die bekannten Untersuchungen von Pfeiffer & Marx, A. Wassermann über die Bildungsstätten der Immunkörper ergaben keine gleichmäßigen Resultate, doch war in einzelnen Versuchen auch hier im Gewebesaft der Milz, daneben auch in den Lymphdrüsen und im Knochenmark, früher und mehr Agglutinin nachzuweisen als im Blutserum. Ebenso fand Jatta[103] in der Milz in den ersten 2—3 Tagen nach der Injektion mehr Agglutinin als im Blut, Deutsch jedoch fand immer im Blutserum eher Agglutinine als in der Milz. Milzexstirpation behindert das Entstehen der Agglutinine nicht; 3—4 Tage nach der Injektion vorgenommen hat sie jedoch Verzögerung zur Folge; interessant ist die Beobachtung, dass eine Milz vom zweiten Tage post infectionem, die kein Agglutinin enthält, zerrieben und einem anderen Tiere injiziert, Agglutininbildung zur Folge hat, — die Milz enthält demnach agglutininbildende Substanz; Deutsch lässt es unentschieden, ob das Agglutinin an der Bildungsstätte sofort ans Blut abgegeben wird oder ob es im Blute selbst entsteht. Rath[160] konnte in acht von neun Fällen keine agglutinierende Eigenschaft der Milz feststellen. Courmont, Castellani fanden immer den Agglutiningehalt der Organe niedriger als den des Blutes.

Die Frage, ob die Agglutinine im intravasalen Blute vorhanden sind, wurde bereits insofern berührt, dass ihre Aktion im Organismus nicht erwiesen ist. Taurelli Salimbeni[41] konnte weder im subkutanen Zellgewebe eines gegen Cholera immunisierten Pferdes noch in der Peritonealhöhle eines passiv oder aktiv immunisierten Meerschweinchens Agglutination finden; da dieselbe aber in kürzester Zeit in denselben Flüssigkeiten außerhalb des Organismus auftritt, so nahm er an, dass Zutritt von Sauerstoff für das Zustandekommen des Phänomens notwendig sei. Bei Versuchen unter Luftabschluss blieb Agglutination thatsächlich aus oder trat nur in hohen Serumkonzentrationen auf. Georghiewski[6], Durham beobachteten aber Agglutination auch unter Luftabschluss. Trumpp[8] konnte beim Typhusbacillus nur in beschränktem Maße Agglutination im Tierkörper sehen.

Sind Agglutinine im kreisenden Blute vorhanden, so muss der Gehalt des Blutplasmas an ihnen mindestens gleich hoch sein, wie der des Serums. Die darüber vorliegenden Untersuchungen lauten nicht gleichartig. Für die natürlichen Agglutinine liegen ausgedehnte Studien

von Löwit & Schwarz[28] vor. Sie haben die Agglutinine normaler Kaninchen und Vögel gleichzeitig mit Berücksichtigung der Bakterieidie untersucht und zwar an künstlichen Plasmen, wobei das Vorhandensein von Fibrin gleichzeitig einen Anhaltspunkt dafür bot, ob das Plasma als dem intravasalen analog zu betrachten ist. Im Magnesiumsulfat-(Salz-)plasma ist die Agglutination unverändert erhalten; im Oxalat-, Fluor- und Phosphatplasma erscheint dieselbe abgeschwächt, bei alkalischer Reaktion des letzteren bleibt sie ungeschwächt erhalten. Bemerkenswert ist, dass im Phosphatplasma im Gegensatz zum Agglutinin die Baktericidie vollständig geschwunden ist. Im Citrat- und Vogelplasma bleiben auch die Agglutinine erhalten, während sie im Blutegelplasma bald in höherem, bald in geringerem Grade vorhanden sind. Da aber in allen künstlichen Plasmen es immer auch während der Beobachtung zur Fibrinausscheidung kam, so wagen die Autoren nicht aus ihren Resultaten bindende Schlüsse zu ziehen.

Die geringe Intensität des natürlichen Agglutinins giebt keine großen Differenzen; anders ist es mit Immunagglutininen; da liegen allerdings nur allerjüngste Untersuchungen über Tuberkuloseantitoxin (und Agglutinin) von Figari[162] vor. Figari verglich Zentrifugatplasma und Koagulationsplasma; der Voraussetzung nach sollte kein Unterschied sein, der Gehalt der wässrigen Auszüge aus den körperlichen Bestandteilen an Agglutinin sollte sehr gering oder gleich Null sein. In allen Versuchen fand sich jedoch im Zentrifugatplasma ein bemerkenswert geringerer Grad des Agglutinationsvermögens als im Koagulatplasma (z. B. 100 und 400). Die wässrigen Auszüge sind immer reicher an Agglutinin als das Zentrifugatplasma ($1:300 < A_2 < 1:400$), so dass aus diesen Versuchen sich ergeben würde, dass die Agglutinine als solche im freien Blute nicht vorhanden sind

Vererbung der Agglutinine. Soweit eine solche durch Uebergang von Agglutininen von der Mutter auf die Frucht oder Aufnahme solcher von seiten des Kindes durch die Milch unter Vererbung (vergl. Morgenroth, »Vererbungsfrage«, d. Handb. IV. Bd.) einbezogen wird, so sind diese beiden Möglichkeiten bereits erörtert. Bezüglich wirklicher, germinativer Vererbung steht natürlich fest, dass vom Vater her keine solche stattfindet (Remlinger[126]). Bezüglich einer Vererbung von der Mutter her fand Jurewitsch[127], dass die agglutininfreien Jungen von Kaninchen, welche Agglutinine besaßen, einige Zeit nach der Geburt anfingen, auch Agglutinine zu enthalten, während solche, die von Müttern stammten, deren Blut keine Spur von Agglutininen enthielt, weder bei der Geburt noch in den späteren Lebenswochen Agglutinine zeigten. Das erstere Verhältnis wäre nun analog den bekannten Thatsachen, in welchen fötales Blut der dem erwachsenen Organismus eigentümlichen Giftempfindlichkeit oder Resistenz ermangelt, und diese Eigenschaften erst extrauterin sich entwickeln. Diese Thatsache hätte für normale, physiologische Verhältnisse nichts Auffallendes für sich; es bilden sich ja im extrauterinen Leben so viele Zellthätigkeiten, Se- und Exkretionen erst aus.

Sehr merkwürdig ist aber die weitere Beobachtung Jurewitschs, dass die Agglutininbildung bei Jungen auch auftrat, deren Mütter die Agglutinationsfähigkeit erst künstlich erworben hatten, infolge einer Immunisierung (Typhusbazillen), welche vor dem Beginn der Gravidität durchgeführt wurde. Vier Würfe (Meerschweinchen) von solchen Müttern wurden untersucht; während der Schwangerschaft waren keine Injektionen

verabfolgt worden; es fand sich in allen Fällen im Blute der Neugeborenen die Agglutinationsfähigkeit entweder ebensogroß oder 2 bis 5mal stärker als im Blute der Mutter, einmal 1:4000 — im Gegensatz zu den besprochenen Verhältnissen bei der Immunisierung der Mütter während der Schwangerschaft, wo der Agglutiningehalt der Jungen beträchtlich, ca. 25mal schwächer war als der der Mutter. Es kann kein Zweifel sein, dass in diesen Fällen eine autonome Agglutininproduktion im Organismus der Jungen stattfand, die eine um so merkwürdigere ist, als sie einen so hohen Grad ohne Einverleibung agglutinogener Substanz erreicht. Die Höhe der Agglutination überragt beträchtlich die sonst bei Jungen immunisierter Mütter beobachtete. Brüsk gesprochen, läge hier ein Fall von Vererbung erworbener Eigenschaften vor, welche außerdem in kurzer Zeit durch in den Körper gelangte Schädlichkeiten erworben worden sind. Diese Erklärung steht aber mit allen anderen Thatsachen der Vererbung in der Pathologie in solchem Widerspruch, dass man zunächst noch eine Bestätigung der Versuche abwarten muss und anderseits auch daran zu denken hat, ob nicht doch agglutinogene Substanzen im Organismus deponiert werden und erst successive in den Stoffwechsel gelangen, in unserem Falle auch auf den Fötus übergehen und so die Agglutininbildung veranlasst wird.

VI. Spezifizität der Agglutination.

Gruppenreaktion, Haupt- und Partialagglutinine, Mischinfektion, Heterologe Nebenagglutinine; Serodiagnostik der Bakterien und der Krankheit.

Bekanntlich haben Gruber & Durham[9] die Agglutination an die Stelle der Pfeifferschen Reaktion auf den bakteriolytischen Immunkörper gesetzt und für dieselbe außer ihren Vorzügen und Nachteilen ohne weiteres den Vorzug eingeräumt, dass dieselbe ohne Tierversuch, im Reagenzglase anzustellen ist.

Gruber stellte eine gewisse Spezifizität der Reaktion fest; seine These 15 lautete sogar im Gegensatz zu seiner ablehnenden Haltung gegenüber der Spezifizität des Pfeifferschen Phänomens: »Die Agglutinine sind spezifisch verschieden; jeder Bakterienart entspricht ein spezifisches Agglutinin«. Durham[162] gebrauchte eine allgemeinere Bezeichnung, indem er bei der Publikation der Thesen im Lancet (Sept. 1896) statt »spezifisch« »spezial« setzte, also der Erscheinung, welche Gruber bereits in seiner ersten Mitteilung anführte, mehr Bedeutung gab. Bekanntlich gab Gruber damals bereits an, dass Verwandte des immunisierenden Mikroorganismus vom Immunserum auch beeinflusst werden können, aber am stärksten der homologe Stamm; es wirkt Choleraserum auch auf andere Vibrionen (Vibrio Berolinensis*), Typhusserum auch auf den Gärtnerschen Bacillus (Durham). Von der Spezifizität des Pfeifferschen Phänomens sagte Gruber, dass von strenger Spezifizität nicht die Rede sein könne:

»Es handelt sich auch hier bloß um quantitative Unterschiede, die manchmal freilich äußerst auffallend und von nicht zu unterschätzendem Werte sind; eine durchgreifendere Bedeutung scheint nach unseren bisherigen Ergebnissen

---

*) Von Pfeiffer in der Diskussion am Internistenkongress 1896 aufgeklärt, und auch in späteren Publikationen von Kolle über Cholera.

die PFEIFFERsche Reaktion bei der Typhusdiagnose zu haben.« — Von den Agglutininen: »Sie wirken in demselben Sinne und innerhalb derselben Grenzen spezifisch, wie man von Spezifizität der PFEIFFERschen Reaktion sprechen kann, also Choleraserum wirkt weitaus am stärksten auf Choleravibrionen agglutinierend, Typhusserum auf Typhusbazillen u. s. w., aber es wirkt auch ganz deutlich auf ganz fremde Bakterienarten und zeigt sich auch diesen gegenüber wesentlich anders als Normalserum. Auch hier scheint der Satz zu gelten, dass die Serumwirkung um so stärker ist, je näher die angewandte Bakterienart der immunisierenden verwandt ist. Gegenüber ganz fremden Arten kann jede Spur von Agglutination bei Zimmertemperatur ausbleiben.«

Deshalb komme der Reaktion aber doch ein hoher diagnostischer Wert zu, denn bleibt die Reaktion negativ oder bleibt sie unvollkommen, so ist es völlig sicher, dass der geprüfte Bakterienstamm nicht zu jener Art gehört, welche zur Herstellung des Serums gedient hat.

PFEIFFER & VAGEDES [163] konnten noch in demselben Jahre (1896) auf Grund ihrer Untersuchungen mit 70 Cholerastämmen und 20 Vibrionenarten an einem hochwertigen Choleraimmunserum die Ueberzeugung aussprechen, dass die Reaktion bei Einhaltung der quantitativen Verhältnisse streng spezifisch sei: »eindeutige Resultate, die eine strenge Spezifizierung erlauben«, lautet ihr Urteil. KOLLE [164] hat sich im I. Band dieses Handbuches im Abschnitte »Spezifizität der Infektionserreger« auch dahin ausgesprochen, dass die Agglutinine sich als ein ganz vorzügliches Differenzierungsmittel für Kulturen einander gleicher Bakterien (bei Typhus- und -ähnlichen Bazillen und bei Cholera- und -ähnlichen Vibrionen) erweisen, indem das hochwertige Serum von hoch gegen Cholera und Typhus immunisierten Tieren nur die Cholera- resp. Typhusbakterien agglutiniert. Diese Thatsachen stehen auch heute noch fest. Da man aber seit WIDAL die Reaktion auch für die Krankheitsdiagnose verwendete und dabei dem Krankenserum in derselben Weise auch eine hohe Spezifizität zuschrieb, die sich aber nicht in der Weise bestätigen konnte, so entwickelte sich unter Nichtbeachtung der ganz verschiedenen Umstände aus der Frage der diagnostischen Verwertbarkeit der Agglutination durchs Krankenserum eine Streitfrage über die Spezifizität der Agglutination; bei derselben wurde immer und immer »künstliches, hochwertiges Immunserum und Identifizierung von Bakterien durch dasselbe« mit dem »unbekannten Krankenserum und der Diagnose eines unbekannten Krankheitserregers aus demselben« für gleichwertig gehalten; ein zweiter Irrtum bestand darin, dass man die Agglutinationsverhältnisse bei Typhusbazillen und Choleravibrionen auch auf andere Bakterien übertrug, ohne sich die prinzipielle Gewissheit zu verschaffen, ob bei denselben thatsächlich dieselben Bedingungen vorhanden wären. So entwickelte sich eine große Litteratur über die Spezifizität der Krankheits- (Typhus)diagnose aus dem Krankenserum, auf Grund der Agglutination. Diese Untersuchungen machten eine Reihe interessanter und wichtiger Verhältnisse der Agglutinine im Serum Kranker bekannt, auch in tierischen Immunseris, welche zu theoretischen Erörterungen Veranlassung gaben, und dabei neben den Fehlerquellen der Diagnose auch Methoden feinerer Auswertungen kennen lehrten. Es schien daher angezeigt, an der Hand dieser Untersuchungen historisch die Verhältnisse der Agglutination im Krankenserum mit Rücksicht auf die Spezifizität zu entwickeln; es sei aber nochmals betont, dass diese Frage nach der Spezifizität der Agglutination des Krankenserums nicht

identisch ist mit der Frage der Spezifizität der Agglutination überhaupt; letztere ist nur auf Grund experimenteller Untersuchungen zu entscheiden.

Bei den zahlreichen Untersuchungen über das Serum Typhuskranker liegen natürlicherweise über die Frage, ob und welche Bakterien durch dasselbe auch agglutiniert werden, am meisten Beobachtungen vor, daneben auch von einzelnen bei Tieren erzeugten Typhusimmunseris. Von den verwandten Mikroben sind namentlich der Bacillus der Psittakose, der GÄRTNERsche Bacillus, B. coli, teils typisches, teils Paracoliarten, manchmal auch ohne nähere Charakteristik der geprüften Colistämme, und in neuerer Zeit jene dem Typhus näherstehenden Paracoliarten zu nennen, die als Paratyphus, oder auch, wie KAYSER bereits hervorgehoben hat, inkorrekterweise als Typhoïdbazillen bezeichnet werden.

GILBERT & FOURNIER [165], ferner ACHARD & BENSAUDE [166] geben an, dass der Bac. psittacosis durch das Serum Typhöser agglutiniert werde; WIDAL & SICARD [167] stellten aber die große Differenz in der Serumverdünnung fest, welche den NOCARDschen Bacillus (1 : 10), und welche den Typhusbacillus (1 : 60) agglutiniere. Nach NICOLLE [168] soll allerdings das Serum von an Psittakose (?) erkrankten Menschen nicht nur diesen Bacillus, sondern auch den Typhusbacillus 1 : 10—1 : 60 agglutinieren, auch das Serum von mit Bac. psittacosis infizierten Tieren soll beide Bazillen in demselben Maße agglutinieren, woraus NICOLLE auf eine nahe Verwandtschaft schließt. BENSAUDE [169] konnte bei typhusimmunisierten Tieren erst nach längerer Immunisierung geringe Aktion auf den Psittacosisbacillus beobachten, während die Typhusagglutination in stärkeren Serumverdünnungen auftrat.

DURHAM [170] hat, wie bereits angeführt, Agglutination des GÄRTNERschen Bacillus durch Typhusserum beobachtet, SMITH & TENNANT [171] beobachteten bei einer Typhusepidemie in Belfast in ca. 25% der Fälle Agglutination eines oder mehrerer Stämme des Bac. enteritidis durch das Serum der Kranken auch ohne Typhusreaktion, die sich erst später entwickelte; auf ein oder mehrere Coliarten sahen die Autoren in 50% der Fälle Reaktion, im Beginn der Erkrankung allein oder auch auf den GÄRTNERschen Bacillus, erst später trat die Agglutination auf Typhusbazillen auf.

Die Angaben über die Beeinflussung des B. coli lauten sehr widersprechend, was bei den Agglutinationsverhältnissen des B. coli an sich nicht zu verwundern ist; so sahen KLEIN [172] (Immunserum von Meerschweinchen), VAN DE VELDE [173b] (Typhusimmunserum vom Pferde vom Titer 1 : 1 000 000), DURHAM [174], ORLOWSKI [97] (Serum Typhuskranker und von Immuntieren), LESAGE [174a] und VALAGUSSA [96], FRÄNKEL [175], CHANTEMESSE [175a] keine Einwirkung des Typhusserums auf B. coli; LESAGE und VALAGUSSA hatten solches auf die bei Kinderenteritis (Dysenterie der Kinder) gezüchteten Colibakterien, die durch das Serum der Kranken häufig agglutiniert wurden, (LESAGE von 50 Fällen 40 mal) geprüft. FODOR & RIGLER [101] fanden nur Pseudoagglutination, USTVEDT [176] und STERNBERG [50] fanden Typhusimmunserum auf aus Wasser gezüchtete Coliarten wirksam, STERNBERG sogar bis zur Verdünnung von 1 : 1000. Nach BECO [177] agglutiniert das Serum Typhöser B. coli ebenso wie den Typhusbacillus. Während JOHNSTON & MAC TAGGART (l. c.) nur selten eine Agglutination des B. coli durch Typhusserum sahen, COURMONT [178], CHRISTOPHERS [179] ähnlich wie auch KÖHLER & SCHEFFLER keine stärkere Beeinflussung des B. coli durch Typhusserum fanden als wohl auch durch normales Serum, findet RODET [180] eine gegenseitige Wirkung von Typhus- und Coliserum auf Coli- resp. Typhusbazillen; WIDAL & NOBÉCOURT [33], COUR-

MONT[178], ZIEMKE[181], MANN[53], TARCHETTI[182], F. BRANCATI[183], VAN DER VELDE[184], MILS[185], auch PFAUNDLER[186], JATTA[64], BIBERSTEIN[187] und STERN[188] stellen Agglutination von Colibazillen durch Typhuskrankenserum fest.

Andererseits geben ACHARD & BENSAUDE[166] bereits an, dass Typhusbazillen auch von fremden, differenten Seris agglutiniert werden, wie die erwähnte Beobachtung bei NOCARDscher Bazillose, von DURHAM[189] bei Fleischvergiftungen (B. Gärtner) es zeigen, ebenso die experimentellen Untersuchungen ORLOWSKIS (Immunisierung mit löslichen Coliprodukten), JATTAS[64], wonach Coliserum von Kaninchen und Schaf vom Titer 1 : 1000 Typhusbazillen nicht oder nur in Konzentration 1 : 30 agglutiniert; ohne die historische Reihenfolge in der Entwicklung der Vorstellungen verlassen zu wollen, sei kurz angeführt, dass in den letzten Jahren sowohl vom Krankenserum bei Paratyphus und bei Fleischvergiftungen als auch bei entsprechenden Tierversuchen zu wiederholten Malen konstatiert wurde, dass Typhusbazillen bei derartigen Infektionen ebenfalls, vom Krankenserum sowohl als von Immunseris, agglutiniert werden.

Solange einzelne Autoren nun bemüht waren, der Reaktion eine mehr oder weniger absolute Spezifizität zuzusprechen, wurde die Agglutination anderer Mikroben als des Krankheitserregers (Typhusbacillus) auf vorhandene Normalagglutinine bezogen, was insofern seine Berechtigung hat, als solche thatsächlich in derselben schwankenden Höhe, wie solche Nebenagglutinine gefunden wurden, auch vorkommen.

Coliagglutination wird bekanntlich häufig auch bei normalen Seris gefunden, nach JATTA beim Schaf, beim Menschen bis zu Verdünnungen von 1 : 100; auch verschiedene andere Agglutinine finden sich im normalen Serum; am zahlreichsten sind auch hier die Kenntnisse über Typhusagglutination; bereits GRUBER & DURHAM konstatierten dieselbe, ebenso GRÜNBAUM; WIDAL wollte dem Rechnung tragen und empfahl daher eine Verdünnung des Blutserums auf 1 : 10.

STERN[190] fand in 70 Fällen Nichttyphöser 20mal eine Agglutinationskraft bei 1 : 10, hiervon 5mal auch bei 1 : 20, 2mal 1 : 30. KÖHLER bei 100 untersuchten Nichttyphuskranken und einer Reihe gesunder Personen 12mal A_2 auf Typhusbazillen bis 20, von diesen 6mal $A_2 = 30$ und hiervon 2mal $A_2 = 40$. Diese Reihe giebt etwas höhere Verhältnisse als jene SKLOWERS[191], welcher bei 100 Kontrollfällen Nichttyphöser in 25% 1:10, in 8% 1 : 20, in 2% 1 : 30 und in 1% 1 : 40 fand. In einzelnen Fällen, so CASSEL & MANN[67] 2mal bei krupöser Pneumonie und in einem Falle von perniziöser Anämie KÖHLERS fand sich sogar $A_2 = 50$. In einer gewissen Relation zu dieser Häufigkeit der Agglutinationsfähigkeit des menschlichen Serums auf Typhusbazillen wurde die Verdünnungsgrenze des Serums, welche noch eine absolut sichere Diagnose auf eine bestehende Typhuserkrankung bei Ausschluss einer vor kürzerer Zeit abgelaufenen gestatten soll, successive erhöht von 1 : 10 WIDAL, 1 : 30 GRUBER, GRÜNBAUM (1 : 32) auf 1 : 50 STERN, sogar 1 : 75 BRUNS & KAYSER[192] und 1 : 100 JÜRGENS.

Eigens darauf gerichtete Untersuchungen, von denen namentlich die KÖHLERS & SCHEFFLERS[63] zu nennen sind, haben auch ergeben, dass dasselbe B. coli, welches von einem Typhusserum agglutiniert wird, auch vom Serum eines Gesunden beeinflusst werde, ja dass sich nie ein nur von Typhusserum agglutinierbares Coli fand; bereits früher gab J. BOSSAERT an, dass die normalen Agglutinine eines Serums auf andere Vibrionen durch die Immunisierung mit Choleravibrionen nicht beeinflusst werden; KÖHLER & SCHEFFLER[63] kamen zu dem Schlusse, dass Agglutination eines Coli nicht als spezifische Eigenschaft des Serums Typhöser

aufgefasst werden dürfe — Angaben, die allerdings Widerspruch erfuhren und durch neue Untersuchungen nicht unwesentlich modifiziert werden, s. später.

Anderseits wurden doch bei Typhuskranken relativ häufiger höhere Agglutinationswerte für B. coli gefunden, so dass JATTA, PFAUNDLER einen gewissen Parallelismus zwischen der Wertigkeit des Typhusimmunserums und der Agglutination auf Coli annahmen.

JATTA verweist auf einen Fall, in welchem menschliches Typhusserum noch in der Verdünnung 1 : 1000 Colibazillen agglutinierte. (Dieser Fall, sowie jener NOBÉCOURTS [Typhusrekonvaleszentin, Agglutination für Typhus 1 : 20, für Coli 1 : 12000] findet allerdings jetzt mit unserem erweiterten Wissen durch die Annahme anderer Infektionen [Paratyphus] eine bessere Erklärung.) KÜHNAU, der Normalserum gleich stark auf Typhus wie auf B. coli wirkend fand, meint auch, dass stark wirksames Typhusserum eine wenn auch schwache, doch gesteigerte Wirkung auf Colibakterien besäße. STERN[188] und BIBERSTEIN[187], auf deren Befunde wir noch zu sprechen kommen, konstatierten wiederholt vom Typhuskrankenserum, dass es Colibazillen stärker als Typhusbazillen agglutiniere. MASINS[184], VAN DE VELDE konnten mit Typhusserum 1:100 von 21 Colistämmen 20 agglutinieren. THOMASSEN[195] fand einen Bacillus einer Kälberbakteriämie von Typhusserum agglutiniert, ZIEMKE[181] ein atypisches Coli bei 1 : 50; dazu die angeführten Befunde bezüglich des NOCARDschen, des GÄRTNERschen Bacillus, bei denen teilweise Auftreten und Verlauf der Agglutination vom Typhuskrankenserum verfolgt wurde; dabei trat die Agglutination auf Typhusbazillen bei geringerer Konzentration auf.

ACHARD[196] sprach sich daher dahin aus, dass nicht die Agglutination an sich, sondern der Grad, in dem sie stattfände, spezifisch sei. WIDAL[196] drückt sich bei Besprechung dieser Verhältnisse dahin aus, »dass der infizierende Mikroorganismus dem Serum so sehr seinen Stempel aufdrücke, dass es gegenüber Angehörigen derselben Familien ihre Zusammengehörigkeit durch die Agglutination verrät, die manchmal proportional dem Grade der Verwandtschaft ist«. LANNELONGUE & ACHARD[197] fanden, dass längere Immunisierung das Auftreten von Agglutininen auf nahestehende Mikroben zur Folge habe, die ursprünglich vom Serum nicht beeinflusst wurden (vergl. KOLLE[59]).

So kam es, dass man die verschiedenen Agglutinine wie auf Typhus und seine »Verwandten« z. B. Paracoli, Alcaligenes, als im Zusammenhang stehend betrachtete und sich vorstellte, dass neben dem infizierenden Bakterien auch andere, namentlich Verwandte, beeinflusst werden; für den infizierenden Stamm seien die Agglutinine am höchsten, für die Verwandten minder hoch. Dieses Verhältnis fand seinen Ausdruck in der von PFAUNDLER zuerst gebrauchten Bezeichnung der »Gruppenagglutination«. Es besteht eine relative Spezifizität, nur die maximale Reaktion, die im meist verdünnten Serum, ist absolut spezifisch. PFAUNDLER formulierte das Verhältnis noch weiter: »Der Agglutinationswert sinkt in dem Verhältnis, in dem sich der betreffende Stamm in der Artenreihe vom inokulierten resp. von dem spontan krankheitserregenden entfernt; der Agglutinationswert des letzteren ist also die höchste Erhebung der über eine mehr oder minder weite Strecke der Artenreihe sich erhebenden Agglutinationskurve« (PFAUNDLER).

Wenn ein Typhusimmunserum außer Typhusbazillen auch noch andere nahestehende Bakterien, wie den Bacillus der Psittacosis, Colibazillen agglutiniert, den Typhusbacillus aber bereits in der geringsten Konzentration, so

haben wir in der Verdünnung einerseits eine spezifische Reaktion, andererseits aber in der Reaktion auf verschiedene, in dem Falle auch morphologisch und biologisch verwandte Bakterien eine »Gruppenreaktion«.

Bei derselben spielt, wie sich aus den zahlreichen Anführungen ergiebt, das B. coli eine Hauptrolle. Es liegt wohl in der älteren Tradition der bakteriologischen Forschung, dass zwischen B. coli und Typhusbacillus solche nahe verwandschaftliche Beziehungen angenommen werden, die nach A. FISCHER[198] gar nicht anzunehmen sind. Thatsächlich giebt es auch eine Reihe von Untersuchungen, bei denen sich B. coli zu Typhusbacillus in der Agglutination ganz fremd verhielt:

So fand NICOLLE bei seinem Coliserum keine agglutinativen Eigenschaften gegenüber Typhus, Psittakose, Massaua; das betreffende Coli auch nicht empfindlich für Normalserum des Menschen oder Kaninchen, noch gegen Typhus- oder Massauavibrionenserum, also strenge Spezifität. Zahlreich sind endlich die Fälle, in welchen bei menschlichen Erkrankungen unter typhösen Symptomen Agglutination des Blutserums auf (meist atypisches) Coli aus dem Kranken gefunden wurde, ohne Reaktion auf Typhusbazillen, so von VEDEL[198a], JOHNSTON und MAC TAGGART, in einigen Fällen von SMITH & TENNART[171]. Aus der Litteratur der letzten Jahre wären außer den Fällen GWYN[199], CUSHING[200] noch anzuführen: die Paratyphusfälle SCHOTTMÜLLERS[201] (6 von 68), von KURTH[202], BRION & KAYSER[203], DE FEYFER & KAYSER[204], KAYSER[205], sowie die Fälle typhusähnlicher Erkrankungen ohne WIDALsche Reaktion, von COLEMAN & BUXTON[206], JOHNSTON[207], HEWLETT[208], LIBMAN[209] und HUME. In all diesen Fällen bestand Agglutination auf Paracolistämme, resp. Paratyphus ohne einer solchen auf EBERTHsche Bazillen.

Dieses Verhalten lässt sich mit der Vorstellung der »Gruppenagglutination« für die positiven Fälle nicht in Einklang bringen, um so mehr, wenn man berücksichtigt, dass in den letzt angezogenen Fällen von Paratyphus zweifellos in der pathogenen Leistung der beiden Bakterienarten große Verwandtschaften bestehen, indem die Paratyphuserkrankungen in ihren Erscheinungen die größte Aehnlichkeit mit Typhus abdom. besitzen. Auffallend ist es ferner, dass sich solche Gruppenagglutinationen auch nicht dort finden, wo wir wirklich Grund haben, von Gruppen im systematisch-naturwissenschaftlichen Sinne zu sprechen, z. B. bei den Choleravibrionen. KOLLE[59] und GOTSCHLICH[211] sagen diesbezüglich »die Gruppenreaktionen, welche bei Typhus und Coli vorhanden sein sollen, treten bei den Vibrionen nicht zu Tage«. KOLLE konnte solche bei seinen zahlreichen über 1000 verschiedenen quantitativen Bestimmungen mit Choleraserum ebensowenig nachweisen, wie bei der Pest.*)

Ganz besondere Verhältnisse ergeben sich beim Studium der Agglutination des B. coli.

Die Untersuchungen von BENSAUDE[169], PFAUNDLER[186], SMITH[212], JATTA[64], WOLF[213], RODET[180], ROTHBERGER[214], RADZIEWSKY[215] haben gezeigt, dass die Agglutinationsverhältnisse, welche bei anderen Bakterien bestehen, z. B. Choleravibrionen, Pest-, Typhusbazillen, beim B. coli nicht bestehen; bei diesem ist eine auf einen Stamm (dem zur Immunisierung verwendeten) beschränkte Agglutination keine seltene Erscheinung, ebenso die, dass Stämme, die sich kulturell und biologisch ganz analog verhalten, durchaus nicht gemeinsam von demselben Serum agglutiniert werden, sondern sich wie fremde,

*) Anmerk. d. Redaktion. Es ist bemerkenswert, dass gerade bei diesen so sicher charakterisierbaren Bakterienarten strenge Spezifizität der Agglutination vorhanden ist.

streng verschiedene Arten verhalten. C. DURHAM[216] sah in eigens daraufhin gerichteten Untersuchungen bei zwei Coliarten, den Stämmen »Gwyn« und Bac. O (CUSHING), die sich kulturell nicht differenzieren ließen, keinerlei gegenseitige Serumreaktion: ein Serum 1 : 20000 gegenüber »Gwyn« positiv, war 1 : 100 ohne Effekt auf O.; andererseits ergab sich, dass zwei Coliarten, welche durch 4jährige künstliche Kultur gewisse Gärwirkungen strenge bewahrt hatten, so dass sie jederzeit leicht zu differenzieren waren, sich gegenseitig mit ihren Immunseris fast gleich hoch beeinflussten (1 : 50000 und 1 : 30000).

Zur Erklärung der Thatsache, dass Agglutinine teilweise oder wechselweise auf verschiedene durch andere biologische Eigenschaften als selbständig zu betrachtende Bakterienarten oder Rassen einwirken, entwickelte DURHAM bereits 1900 eine Vorstellung, die mit den Befunden von EHRLICH & MORGENROTH über den hämolytischen Immunkörper übereinstimmt. Wie dieser, ist das Agglutinin auch nicht als einheitliche Substanz zu betrachten, sondern besteht nach DURHAM aus zahlreichen Einzelagglutininen, welche ebensolchen Komponenten der agglutinogenen Substanz des Bakteriums entsprechen; bezeichnet man erstere mit A, B, C u. s. w. und letztere mit a, b, c u. s. w., so würden sich die z. B. bei Typhusbazillen und GÄRTNERS Bac. enteritid. ergebenden Agglutinationsverhältnisse etwa so erklären: es besitzen

	Bac. typhi	Bac. enteritidis
konstituierende Elemente	a, b, c, d, e	d, e, f, g, h.

Die entsprechenden Sera hätten entsprechend

	bei Typhusbazillen	bei Bac. enteritidis
die Agglutinine	A + B + C + D + E	C + D + E + F + G + H.

Typhusimmunserum wirkt mit all seinen Einzelagglutininen A + B + C + D + E auf die entsprechenden Komplexe der Typhusbazillen a + b + c + d + e ein, die Agglutination giebt daher einen maximalen Effekt, während bei der Einwirkung auf Bac. enteritid. nur die Einzelagglutinine C + D + E der zwischen Typhusbazillen und GÄRTNERschen Bacillus gemeinsamen Komplexe c + d + e in Aktion treten, die Agglutination daher nur in stärkeren Serumkonzentrationen zustande kommt; dieselben Anteile sind es dann im Immunserum des GÄRTNERschen Bacillus, welche eine beschränkte Agglutination für Typhusbazillen ergeben. Bei einem Bakterium, welches als gemeinsame Substanz nur e besäße, wäre die Wirkung der beiden Sera noch beschränkter, träte nur in starken Konzentrationen auf. Für den bakteriolytischen Immunkörper wiesen MORGENROTH & EHRLICH[217] nach, dass derselbe aus Einzel- oder Partialimmunkörpern besteht, deren jeder einem Rezeptor am Blutkörperchen entspricht; bei verwandten Tieren wie Ziege und Rind bestehen eine Anzahl gemeinsamer Rezeptoren, daher wirkt z. B. der durch Ziegenblutkörperchen erzeugte Immunkörper auch teilweise, entsprechend der Menge gemeinsamer Rezeptoren, auf Rinderblutkörperchen und nicht ausschließlich, wohl aber quantitativ in bereits geringerer Menge, stärkerer Verdünnung des Serums, auf die Ziegenblutkörperchen. Uebrigens ist noch abzuwarten, ob solche Beziehungen nur bei »verwandten« Tieren bestehen, ob nicht auch andere Faktoren hierfür eine Rolle spielen. Allerdings scheint bei den Präzipitinen nach dem dermaligen Stand eine Gemeinsamkeit gewisser Rezeptoren und daher eines Präzipitins für ganze Tierklassen (Säugetiere, Vögel) zu bestehen, welches aber eben auch konstant auftritt; auch die

Blutkörperchenhämolysine verwandter Tiere scheinen eine konstante, mit der Phylogenese in Beziehung stehende Erscheinung zu sein. Dagegen sind, wie die kurze Skizze zeigt, die Bakterienagglutinine auf verschiedene Arten eine viel unregelmäßigere Erscheinung.

Smith & Reagh [218] nehmen an, dass der Agglutinationscharakter wahrscheinlich quantitativ beeinflusst werde, wenn derselbe Bacillus in verschiedenen Wirten lebt; verdeckte agglutinative Eigenschaften mögen von solchen biologischen und pathogenen Beziehungen vorausbestimmt sein; sie beziehen sich namentlich auf die Fleischvergifter; bei den Streptokokken scheinen thatsächlich solche vom tierischen Organismus abhängige Beziehungen zu bestehen (s. Streptokokken im Anhange d. Abschn.).

Jüngste Untersuchungen Passinis [219] zeigen, wie weit Aenderungen auch der biologischen Eigenschaften mit solchen der agglutinativen Fähigkeiten einhergehen können. Ein Serum, hergestellt mit dem fäulniserregenden Buttersäurebacillus (B. putrificus Bienstock) agglutiniert außer Stämmen dieses Bacillus auch solche des Bacillus der Gasphlegmone, wenn derselbe sich in der dem fäulniserregenden B. putrificus analogen Vegetationsform befindet, beweglich, sporulierend, fäulniserregend; das Serum wirkt nicht auf die sporenfreien, unbeweglichen Stäbchen der Kohlehydrate vergärenden Form. Andererseits agglutiniert ein Serum, welches mit der Kohlehydrat vergärenden Kultur des Gasphlegmonebacillus hergestellt ist, diesen in allen seinen, auch der eiweißspaltenden Form, nicht aber den Bacillus putrificus.

Jedenfalls ist die von Wassermann gebrauchte Nomenklatur der Partialagglutinine — Mitagglutinine — indifferenter und erscheint die Bezeichnung losgelöst von der naturwissenschaftlichen Systematik; es können mit der »Mitagglutination« morphologische und biologische Aehnlichkeiten im Sinne der Artverwandtschaft zusammenfallen, aber letztere ist nicht als der Grund für die Mitagglutination vorauszusetzen.

Wir hätten somit in einem Immun- resp. auch Krankenserum verschiedene Agglutinine, von denen eines den spezifischen Rezeptoren des Bakteriums entspricht — das Hauptagglutinin — und zahlreiche Partialagglutinine (Wassermann) entsprechend den in verschiedener aber in geringer Menge vorhandenen gemeinsamen Rezeptoren für andere Bakterien. Besitzt ein Bakterium wenige oder keine mit anderen Bakterien gemeinsame Gruppen, so wird ein vollkommen spezifisches Agglutinin entstehen, im anderen Falle werden sich zahlreiche Agglutinine finden, wobei das der zur Immunisierung verwendeten Bakterienart entsprechende als Hauptagglutinin erscheinen wird. In dieser Theorie finden die zahlreichen, sich oft diametral widersprechenden Einzelbeobachtungen über ausschließliche oder mehrfache Agglutination von Bakterien zum großen Teil ihre Erklärung. Es wird nicht jedes Typhusimmunserum gleichartig sein, sondere eben abhängig von den Eigenschaften des betreffenden krankheitserregenden oder des zur Immunisierung verwendeten Stammes. Es wird auch nicht jedes Bakterium, coli z. B., von einem Typhusimmunserum mitagglutiniert werden, sondern gerade, wo bei den Stämmen des Bacterium coli außerordentlich zahlreiche Individualitäten bezüglich der Agglutination hervortreten, wird auch nur eines oder das andere oder auch kein Bacterium coli mitagglutiniert.

Diese Theorie ist auch ganz gut mit den weiteren Fortschritten in der Kenntnis der Natur der Agglutinine als Antikörper der bakteriellen Körpersubstanzen, ohne direkte Beteiligung ihrer pathogenen Wirkungen,

vereinbar. Man muss eigentlich staunen, dass bei diesen auf der niedersten Stufe der Organisation stehenden Mikroorganismen noch bezüglich des vegetativen Bestandes ihrer Zellen bereits so mannigfache Differenzen bestehen; die Unterschiede der pathogenen und fermentativen Leistungen erscheinen unseren bisherigen Vorstellungen entsprechender, denn sie machen so und so oft die spezifische Art aus. Thatsächlich ist denn auch der bakteriolytische Immunkörper (vergl. FRIEDBERGER, Bd. IV dieses Handbuches) in viel höherem Maße, man kann sagen, absolut spezifisch.

Nach dieser Auffassung schien es berechtigt anzunehmen, dass das Hauptagglutinin auch immer das in höheren Verdünnungen wirksame sei, wenn nicht die Agglutinabilität nicht nur bei verschiedenen Bakterien sondern auch bei verschiedenen Stämmen derselben Art sehr verschieden wäre.

Diese Erscheinung ist eine Thatsache, welche nicht nur bei der Auswertung eines Serums zu berücksichtigen ist, sondern welcher auch bei der Feststellung differentialdiagnostischer Beziehungen Rechnung zu tragen wäre (vergl. DRIGALSKI, der den GÄRTNERschen Bacillus vom Serum Gesunder 1 : 100 agglutiniert fand). R. PFEIFFER[89] hat ein eklatantes Beispiel dieser Art an zwei Cholerakulturen gleicher Abstammung beobachtet, von denen die eine hochvirulent erhalten wurde, die andere aber nur auf dem Nährboden fortgepflanzt wurde; während die erstere auf ein Testserum vom Titer 1 : 10 000 in dieser Weise auch reagierte, wurde die vollständig avirulente Kultur noch bei Verdünnungen von 1 : 200 000 agglutiniert. Allerdings giebt es vielleicht auch Wandlungen im verkehrten Sinne; so wird jenes Paracoli, welches frisch aus dem Wasser von STERNBERG[50] kultiviert von einem Typhusimmunserum 1 : 10 000 noch bei 1 : 1000 agglutiniert wurde, dermalen nur mehr von stärkeren Serumkonzentrationen beeinflusst (LIPSCHÜTZ[221], vergl. KRAUS, Spezifität der Präzipitine, dieses Handbuch). Häufig geht mit der Zunahme der Agglutinabilität eine Virulenzabnahme einher (Choleravibrionen), aber auch nicht konstant, sondern wie beim Typhusbacillus kann allem Anscheine nach die Agglutinabilität mit und ohne Virulenzschwankung stark differieren; KLINGER[88] fand Kongruenz.

Außer dem Rezeptorenapparat des Bakteriums kommt aber auch noch dem des tierischen Organismus eine wohl ebenso große Bedeutung für die Konstitution des Agglutinins an Mitagglutininen zu, denn es ist in der Vorstellung EHRLICHS leicht anzunehmen, dass in verschiedenen Tieren nicht dieselben Rezeptoren bestehen, sondern dass infolgedessen ein und dasselbe Bakterium bei verschiedenen Tieren auch ein verschiedenes nicht nur in seiner Höhe sondern auch im Gehalt an Mitagglutininen differierendes Agglutinin liefern wird. WASSERMANN behandelte mit ein und demselben Colistamm Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben und prüfte das Serum auf 15 verschiedene Colistämme; er fand seine Voraussetzung auch erfüllt.

Das Kaninchenserum I agglutinierte in der Verdünnung 1 : 100 außer dem zur Behandlung verwendeten Coli noch zwei Stämme. Das Meerschweinchenserum, das gegen den immunisierenden Stamm gleich wirksam war, wie das Kaninchenserum, agglutinierte auch in der Konzentration 1 : 50 keinen einzigen der 15 Stämme, und das Taubenserum agglutinierte nicht die Colistämme, welche das Kaninchenserum mitagglutinierte, sondern einen anderen Stamm, der von keinem der anderen Sera agglutiniert wurde. Nun könnte bei B. coli

die große Inkonstanz seiner agglutinogenen Substanz beim Resultate mit von Einfluss sein.

R. Pfeiffer[89] fand aber ganz ähnlich verschiedene Konstitutionen des Agglutinins gegenüber Choleravibrionen bei Huhn, Hund und Kaninchen; sämtliche Tiere wurden mit demselben Cholerastamm immunisiert; das Serum zeigte nun bei verschiedenen Stämmen große Unterschiede; den immunisierenden Stamm agglutinierte das Serum vom Huhn 1 : 2000, das des Hundes und Kaninchens 1 : 200, einen anderen vom Huhn 1 : 200, vom Hund 1 : 500, Stamm des Serums vom Kaninchen 1 : 100. Giebt es solche Verschiedenheiten im Hauptagglutinin, so sind solche der Mitagglutinine noch eher zu gewärtigen.

Lubowski & Steinberg[222] prüften Staphylokokkenimmunsera von Kaninchen auf Mitagglutinine gegen Typhusbazillen und andere Bazillen; bei einem Tier fand sich A_2 für Typhusbazillen = 640, für Paratyphusbazillen B = 160, für Bac. Brügge = 640 und bei einem anderen Tiere mit A_2 für Brügge = 320 blieb A_2 für Typhusbazillen und Paratyphusbazillen unter 20.

Dass bei derselben Tierart die Mitagglutinine außerordentlich schwanken können, zeigen die Untersuchungen Lipschützs[23] an drei von verschiedenen Pferden stammenden Typhusimmunseris vom Wiener serotherapeutischen Institute vom Titer 1 : 10000 und 1 : 20000 und von einem aus der Anstalt in Bern (Tavel); während letzteres und eines der Institutsera eine Reihe von Paracolistämmen agglutinierten, noch in Verdünnungen von 1 : 200, den Gärtnerschen Bacillus auch 1 : 400, beeinflusste eines derselben auch vom Titer 1 : 20000 gar keinen dieser Stämme; darnach hätte die Höhe des Agglutinationstiters keine Beziehung zur Zahl und Höhe der Partialagglutinine entgegen der Annahme von Bruns & Kayser, welche auf Versuche mit dem Tavelschen Typhusimmunserum gestützt, einen Parallelismus zwischen diesen Eigenschaften statuieren möchten (Mitagglutination des Bac. Friedbergensis und des Ganstädter Bac. noch bei 1 : 1000). Bemerkenswert ist nun, dass das vom selben Pferde stammende Typhusimmunserum (Pferd »Zoroaster«), welches in den Versuchen Sternbergs einen Paracolistamm (K. B.) noch bei 1 : 1000 agglutinierte, 1903, nachdem das Serum soviel älter geworden war (das Pferd verendete), denselben nicht mehr agglutinierte.

Es finden sich auch Anhaltspunkte, dass die Mitagglutinine eher in der Rekonvaleszenz schwinden als die Hauptagglutinine; es ist noch nicht untersucht ob dieses Verschwinden Teilerscheinung der Abnahme der Wirksamkeit überhaupt ist, die sich bei den um das 10—50fache stärkeren Hauptagglutininen weniger zeigt, oder ob die Mitagglutinine eine größere Labilität besitzen. Gar nicht untersucht ist ferner, wie sich die Mitagglutinine des erhitzten Serums, wie auf bei 62° erwärmte Bakterien verhalten (Joos' α- und β- Modifikation des Agglutinins und der agglutinogenen Substanz, vergl. Abschnitt VII, S. 729, 736); es ist nicht ausgeschlossen, dass sich hierin noch Unterschiede gegenüber den Hauptagglutininen finden können; auch wäre bei neuerlichen Untersuchungen über die Fällungsgrenzen im Serum auf dieselben Rücksicht zu nehmen.

Ob nicht auch die Krankheit von einem Einfluss insofern ist, dass bei derselben andere, vermehrte agglutinogene Rezeptoren auftreten, wissen wir nicht. Bei den nun bereits älteren Untersuchungen über die Agglutination des Serums künstlich mit abgetöteten Typhusbazillen oder Choleravibrionen geimpfter Menschen konnte darauf noch nicht Rücksicht genommen werden, so dass Vergleichsobjekte fehlen.

Wie im Typhuskrankenserum Mitagglutinine auf andere Bakterien auftreten, so können bei anderen Infektionen Mitagglutinine auf Typhus-

bazillen entstehen. Solche Mitagglutinine gegenüber Typhusbazillen können begreiflicherweise eine nicht immer leicht eruierbare Quelle für Irrtümer bei der GRUBER-WIDALschen Probe werden; es ist nicht schwer sich mit Hilfe dieser »indirekten« Agglutination, wie STERN[223] die durch Mitagglutinine zustande kommende im Gegensatz zur »direkten« (durch das Hauptagglutinin) bezeichnet, die Fälle zu erklären, in welchen trotz positiver Reaktion auf Typhusbazillen keine Typhuserkrankung vorlag, auch keine vorausgegangen war.

So wurde von LOMMEL[224] z. B. ein Fall von Puerperalfieber mit stark positiver WIDALscher Reaktion beschrieben; jüngst veröffentlichten LUBOWSKI & STEINBERG[222] 2 Fälle, in welchen eine Agglutination des Krankenserums auf Typhusbazillen bei einer Verdünnung 1 : 80 bestand, der Krankheitprozess das eine Mal in einer Staphylokokken-, das andere Mal in einer Proteusinfektion bestand; dieselben Autoren fanden auch bei Tierversuchen mit den von den Kranken gezüchteten Bakterien bei einem Proteusserum vom Kaninchen (1 : 80000 f. Proteus) eine Mitagglutination auf Typhusbazillen von 1 : 1280 und beim Staphylokokkenserum eine Typhusagglutination noch bei der Verdünnung 1 : 640. Die Autoren kommen zu der auch hier auseinandergesetzten Vorstellung, dass der Ausdruck »Gruppen- oder Familienagglutination« sich nicht halten lasse, sondern dass eine Gemeinsamkeit von Agglutininrezeptoren auch bei Mikroorganismen beobachtet werden kann, die nach ihrem sonstigen Verhalten in ganz verschiedene Gruppen gehören.

So sehr die Mitagglutinine für die diagnostische Verwertung des Krankenserums von Bedeutung sind, so fallen dieselben, soweit solche die bisher bekannten Grenzen einhalten, bei der Verwertung der Agglutination für die Identifizirung eines Bakterium (soweit es Arten angehört, denen die Agglutination als Eigenschaft der Art zukommt) vollständig weg. Wenn das Proteusimmunserum für Proteus einen Wert von über 80 000 hat, so haben Mitagglutinine von 1300 keine Bedeutung. Mitagglutinine kommen, wie das Beispiel zeigt, auch bei künstlich erzeugten Immunseris vor, sie sind aber, wenn man den Titer des Serums ausgewertet hat, gemeinhin von so geringer, wenn auch nicht absoluter aber doch relativer Höhe gegenüber dem Hauptagglutinin, dass sie für die Diagnose keine Rolle spielen; KOLLE meint, dass namentlich die Hochtreibung der Immunisierung zwecks Gewinnung hochagglutinierender Sera zur Entstehung von Mitagglutininen beitrage, wie ACHARD.

Es ist nicht zu bestreiten, dass die Thatsache der Mitagglutination imstande ist, die diagnostische Bedeutung der Reaktion im Krankenserum einzuengen und herabzudrücken; unter gewissen klinischen Symptomen wusste man übrigens bereits seit längerer Zeit, dass einer Agglutinationskraft des Krankenserums auf Typhusbazillen keine besondere Bedeutung zukommt. So ist als Teilerscheinung einer Mitagglutination wohl höchstwahrscheinlich die Agglutination der Typhusbazillen bei Icterus zu betrachten.

GRÜNBAUM[57], KÖHLER, ZUPNIK[226], ECKHARDT[227] beobachteten bei Ikterischen, bei Leberkrankheiten mit Icterus, bei WEILscher Krankheit (ZUPNIK), ECKHARDT auch bei Cholangoïtis, MEGELE[228] bei Leberabszess, LANGSTEIN & MEERWEIN[229] bei Cholangoïtis infolge von Cholelithiasis, ebenso JOACHIM[230], dass das Blutserum stärker Typhusbazillen agglutiniere (1 : 30—1 : 20), als es bei Nichttyphösen der Fall ist. EISENBERG & KELLER sahen[231] Agglutination der

Arloingschen Tuberkelbazillen bei Icterus einmal 1:500, das andere Mal 1:50. Die Agglutinationskraft der Galle ist, wie bereits angeführt, sehr wechselnd, teilweise ganz negativ (Honl[235a]; Köhler[232] fand die Galle von Menschen und Tieren ohne Typhusinfektion agglutinierend auf Typhusbazillen besonders bei konzentrierterer Beschaffenheit derselben (Gallenstauung durch Ligatur des Duct. choledoch.), auch manchmal nach intravenöser Injektion von taurocholsaurem Natron; neuerliche Untersuchungen Königsteins über die Galle und das Blutserum bei Icterus (experimentell-hämolytischer, bei Cholecystitis, Carc. hep., Cirrh. hep. u. s. w.) ergaben ganz negative Resultate. Eckhardt fand in einem Falle, wo das Serum positiv war, die Galle (Fistel) negativ. Dieselben Resultate wie Königstein erhielten Gilbert & Lipmann[233], indem sie in 30 Fällen von Icterus nur zweimal eine positive Widalsche Reaktion erhielten; es ist daher unverständlich, wie so die Autoren für diese beiden positiven Fälle eine Typhusinfektion der Gallenwege annehmen.

Steinberg[234] hat bei 22 Fällen von Icterus 15 mal gar keine nennenswerte Typhusagglutination gefunden, 7 mal $A_2 = 40 — 80$, in 2 Fällen mit höherer Agglutination war vor Jahren Typhus vorausgegangen. Auch Kreissl erhielt wiederholt bei Ikterischen nur negative Resultate und erwähnt speziell eines solchen Falles von schwerer fieberhafter Gastroenteritis, mit katarrhalischem Icterus und positiver Diazoreaktion.

O. Rostoski[235] teilt mit, dass Lüdke unter 30 Fällen von Icterus 17 mal Agglutination auf Typhusbazillen bei 1 : 20, dagegen 9 mal bei 1 : 50 beobachtet hat; bei vielen Fällen soll sich die Agglutination bei Untersuchung einer großen Zahl von Bakterien nur auf B. typhi bezogen haben. Rostoski sah die Reaktion bei einem Falle von katarrhalischem Icterus noch bei 1 : 1000.

Joachim[230] konnte ein paratyphusartiges Stäbchen in einem Falle aus der Milz kultivieren, welches vom Serum 1 : 40 agglutiniert wurde, und fand im Blutserum des Kranken Agglutination außer für Typhus auch für Choleravibrio und Pyocyaneus (1 : 60—1 : 80).

Es liegt nahe, dass wie in diesem Falle, auch in den anderen teils unbekannte Erreger des fieberhaften Icterus, teils bei der Entzündung der Gallenwege u. s. w. eingedrungene Bakterien die Quelle für ein Agglutinin wurden, welches Mitagglutinine für den Typhusbacillus besaß. Auch Stern[223] spricht die Ansicht aus, dass die bei Icterus zuweilen vorkommende erhöhte agglutinierende Wirkung des Blutserums nicht durch den Icterus sondern durch eine ihn begleitende respektive ihn verursachende Infektion hervorgerufen wird. Lubowski & Steinberg[222] beziehen den Fall Megeles speziell auf eine Staphylokokkeninfektion mit Mitagglutination von Typhusbazillen und sprechen die Vermutung aus, dass zwischen der Typhusagglutination bei Weilscher Krankheit und den Angaben, dass es sich bei dieser Krankheit um eine Proteusinfektion handle, eine Analogie zu ihrer früher citierten Beobachtung vorliege.

Als eine andere Quelle für mehrfache Agglutinine ist ferner die Mischinfektion zu bezeichnen, was bereits frühzeitig bekannt war; so fanden Widal & Sicard bei mehrfacher Immunisierung (Typhusbazillen und Choleravibrionen) mehrfache Agglutinine beim Meerschweinchen. Das genauere Studium derselben hat in den letzten Jahren wichtige Unterschiede gegenüber den Mitagglutininen ergeben.

Auch hier bildete die häufige Coliagglutination bei Typhus einen Ausgangspunkt, und zwar die in höheren oder ebenso hohen Werten als für Typhusbazillen vorkommende, welche mit der schematischen

Vorstellung der Gruppenreaktion nicht zu erklären war, nach welcher das Hauptagglutinin den ätiologisch bedeutungsvollen Bakterien zukomme.

So fanden Biberstein & Stern in 5 Fällen das Serum Typhöser gegen Colibazillen wirksamer als gegen Typhusbazillen. Sie erwogen denn auch die Wahrscheinlichkeit, dass in solchen Fällen eine Sekundärinfektion von Darmgeschwüren her vorliege. In derselben Weise fassten Widal & Nobécourt[236] ihren Typhusfall auf, bei dem in der Rekonvaleszenz Typhusbazillen 1 : 20, Colibazillen 1 : 12 000 agglutiniert wurden, und Courmont die Coliagglutination bei Tuberkulose. Hier ließen die vielen Unterschiede zwischen Tuberkel- und Colibazillen, abgesehen von der geringen Menge der Agglutinine gegenüber Tuberkelbazillen, an eine Gruppenreaktion nicht denken. Offenkundig ist endlich die Mischinfektion, wenn verschiedene Bakterien kultiviert wurden, für die sich Agglutinine fanden, z. B. Saquépée[237] 2 Typhusfälle mit Bac. mesentericus, einmal im Blute, einmal im Sputum, $A_2 = 50$; andere Typhuskranke derselben Epidemie, welcher Sommerdiarrhöen mit demselben Bacillus vorausgegangen waren, hatten nur $A_2 = 15$.

Von Dineur[238], Castellani[239], Kretz[240] u. a. wurde konstatiert, dass auch bei menschlichen Sekundärinfektionen mit Staphylokokken oder Streptokokken oder Pyocyaneusbazillen die Typhusagglutinine erhalten bleiben. Kayser meint allerdings, dass das späte Auftreten von Typhusagglutininen in seinem Falle mit der Mischinfektion durch Staphylokokken zusammenhänge. Für sekundäre Coliinfektion bei Typhus wurde namentlich auch der Umstand angeführt, dass das Serum typhöser Colistämme vom selben Kranken leichter und häufiger agglutiniere, dem allerdings auf Grund ausgedehnter Untersuchungen von Köhler & Scheffler, wie bereits angeführt, widersprochen wurde. Castellani studierte die Frage der Mischinfektion an der Hand gleichzeitiger Immunisierungen in der Weise, dass er das Serum mit der Ehrlichschen Methode der spezifischen Absorption der Agglutinine durch die entsprechenden Bakterien prüfte. Er immunisierte Kaninchen gleichzeitig mit Bacillus typhi, Bacterium coli und Bac. pseudodysentericus oder mit einzelnen derselben allein. Die spezifische Absorption mit den zur Immunisierung verwendeten Bakterien ergab, dass, während das entsprechende Agglutinin durch die homologen Bakterien vollständig erschöpft werden konnte, die anderen, den gleichzeitig mit zur Immunisierung verwendeten Bakterien entsprechenden Agglutinine vollständig erhalten blieben, z. B. Agglutinin für Typhusbazillen durch Eintragung von Typhusbazillen erschöpft, während Agglutination auf Coli und Pseudodysentericus erhalten bleibt. Fanden sich jedoch in einem Serum, erzeugt durch Immunisierung mit einem einzigen Bakterium, auch Agglutinine für andere, Mitagglutinine, so verschwinden die letzteren mit der Ausfällung des Hauptagglutinins durch das homologe Bakterium. Diese Resultate entsprechen den früher gegebenen theoretischen Voraussetzungen für das Zustandekommen der Mitagglutinine. Es ist sehr einleuchtend, dass bei der Zusammensetzung des Hauptagglutinins aus Partialagglutininen letztere mit der Erschöpfung des ersteren ebenfalls verschwinden. Totsuka[240] bestätigte dieselben Verhältnisse für die Colimitagglutinine eines Typhusserums.

Mit Hilfe der Absorptionsmethode (Castellanis Versuch) konnte nun der für die Praxis der klinischen Serodiagnostik wichtige Nachweis erbracht werden, dass auch hohe Agglutinationswerte im Krankenserum von Mitagglutininen herrühren können.

So konnte Jürgens[22] die hohen Agglutinationswerte für Paratyphus Typus B, welche er bei der Typhusepidemie in Trier beobachtete, als Mitagglutination erweisen. Von 24 Fällen fanden sich 22 mal außer Agglutination für Typhusbazillen auch solche für Paratyphus Kurth. Der Agglutinationswert für letzteren blieb meist hinter dem für Typhusbazillen zurück. In einzelnen Fällen aber, namentlich im Anfang der Erkrankung und auch in der Rekonvaleszenz, fanden sich sehr hohe Werte, z. B. 1 : 1000 auf Typhusbazillen, 1 : 1500 auf Paratyphus oder Typhus 1 : 50, Paratyphus 1 : 400.

Bei einem Serum, welches Typhus 1 : 5000, Paratyphus 1 : 4000 agglutinierte, ergab die Absättigung mit Typhus Typhusagglutination 1 : 2000, Paratyphus 1 : 500, die Absättigung mit Paratyphus Typhusagglutination 1 : 5000, Paratyphus 1 : 1000. Dass die Absättigung mit Typhusbazillen nicht zum vollständigen Verschwinden des Agglutinins führte, rührt daher, dass dieselbe nicht so weit wiederholt und fortgesetzt wurde, wie es nach Eisenberg & Volk notwendig ist (vgl. S. 746). Der Versuch zeigt aber deutlich, wie mit dem Sinken des Typhusagglutinins im noch höheren Maße das Agglutinin für Paratyphus schwindet von 4000 auf 500, was bei einer Mischinfektion nach Castellani nicht der Fall ist.

Versuche mit Kaninchenserum ergaben ebenfalls bei der Immunisierung mit Typhusbazillen einen relativ hohen Wert auf Paratyphus : f. Typhus 600, Paratyphus 200, und bei der Immunisierung mit Paratyphus ebenso relativ hohen für Typhus : f. Paratyphus 800, Typhus 400. Ganz entsprechend den Angaben Castellanis schwindet bei der Absättigung des Hauptagglutinins das Nebenagglutinin, während bei der Absorption des letzteren das Hauptagglutinin nicht beeinflusst wird.

Diese Beobachtungen zeigen, dass weder die langvertretene Voraussetzung, dass die stärkere Agglutination für einen Mikroben seine agglutinogene (infektiöse) Bedeutung involviere, für Krankensera absolut richtig ist, noch dass zwei hochwirksame Agglutinine unbedingt auf eine Mischinfektion zu beziehen sind.

Jürgens fand eine Bestätigung seiner Auffassung durch die Bestimmung des Schutzwertes der Krankensera; während der Titer für Typhusbazillen 0,008—0,002 betrug, war der für Paratyphusbazillen von dem der normalen Sera nicht verschieden.

Ebenso konnte Korte[241] in seinen zwei Fällen von Paratyphus zeigen, dass die Mitagglutination für Eberthsche Bazillen, welche das Serum 1 : 80 zeigte, nach Absorption durch Paratyphusbazillen vollständig verschwand. Die Beobachtungen sind wichtig, da sie zeigen, dass bei Typhus und typhusähnlichen Erkrankungen selbst höhere Agglutinationswerte für sich noch nicht beweisend sind, dass für zwei Krankheitserreger, Typhus und typhusähnliche Bazillen, solche vorkommen, die nicht von Mischinfektion herrühren. In analogen Fälllen von Hünermann, Conradi, Drigalski & Jürgens[242], Sion & Regel[243], auch Zupnik & Posner[244] ließ der bakteriologische Nachweis von nur Paratyphusbazillen die Mischinfektion ausschließen.

Auch für die Ruhrbazillen scheint nach Jürgens[245] die spezifische Absorption eine Differenzierung der Agglutinine zu gestatten; als Erreger einer Ruhrepidemie hat Jürgens einen Bacillus analog dem Flexnerschen Bacillus nachgewiesen, welcher vom Serum der Kranken und Rekonvaleszenten in starken Verdünnungen (1 : 200, 1 : 500 und darüber) agglutiniert wurde; daneben bestand auch Agglutination auf den Bac.

Kruse, allerdings bei geringeren Verdünnungen. Bindung der Agglutinins durch Kruse ließ das auf Flexner unbeeinflusst, umgekehrt sank bei Bindung durch Flexner auch der Agglutinationswert für Kruse.

Die Methode der spezifischen Absorption (Castellanischer Versuch) könnte somit sicher die Differentialdiagnose zwischen Mitagglutininen und selbständigen Spezialagglutininen gestatten, wenn nicht die Möglichkeit bestünde, dass auch Mitagglutinine anderer Abstammung vorliegen könnten. Korte macht mit Recht darauf aufmerksam, dass in einem Falle ein Mitagglutinin für Typhusbazillen vorhanden sein könne, welches von einem anderen Bakterium herrührt (s. Fälle von Proteusinfektion Lubowski & Steinberg) und nicht vom Paratyphusbacillus, daher bei der spezifischen Absorption durch letzteren erhalten bleiben würde.

Weitere Untersuchungen haben denn auch ergeben, dass die Absorptionsmethode nicht absolut die weitgehenden Schlüsse gestattet, dass auch allem Anscheine nach mit Haupt- und Mitagglutininen einerseits, mit den Spezialagglutininen bei Mischinfektionen, wie man dieselben bezeichnen könnte, anderseits noch nicht alle Möglichkeiten für das Vorkommen mehrfacher Agglutinine erschöpft sind. Es sei zunächst erinnert, dass bereits Bordet selbständige Agglutinine im Normalserum des Pferdes mittels spezifischer Absorption nachgewiesen hat (vgl. S. 672). Weitere Einblicke in diese Verhältnisse geben die Untersuchungen von Posselt & Sagasser[52], sowie die jüngst veröffentlichten Arbeiten von Hetsch & Lentz[60]. Posselt & Sagasser untersuchten mit Hilfe der Absorption die Agglutinine für Typhusbazillen, Colibazillen, Choleravibrionen und Dysenteriebazillen in normalen Seris, sowie in denen von Typhus- resp. Dysenteriekranken und in tierischen Immunseris; ihre Resultate gehen dahin, dass verschiedene Nebenagglutinine sich in ihrer Bindungsfähigkeit ganz selbständig verhalten, wie die Normalagglutinine bei Bordet und die Spezialagglutinine bei Mischinfektionen.

Im normalen, sowohl menschlichen als im Tierserum fanden sie mehrfache Agglutinine für die genannten Bakterien, ebenso auch in den Immunseris und Krankenseris; sie finden bei der Immunisierung neben der Steigerung des Hauptagglutinins auch eine Steigerung der Nebenagglutinine. Die letzteren sind bei manchen Typhusseris, bei Coli- und Choleraimmunseris auffallend hoch. So hatte ein Typhusimmun-Meerschweinchenserum vom Titer 12000 Nebenagglutinine für Cholera 4000—4500, für Dysenterie 3500—4000, ein menschliches Typhusserum vom Titer 230 Coliagglutinin 60—80, Choleraagglutinin 90—100. Bei der Absättigung des Hauptagglutinins finden dieselben nun durchwegs, dass die Nebenagglutinine erhalten bleiben, ja nicht nur das, sondern auch, dass die Nebenagglutinine in ihrer Stärke nicht unbedeutend zunehmen. Ein Typhusimmunserum vom Titer 100 mit Nebenagglutinin Coli 10, Cholera 20, Dysenterie 20 zeigt nach vollständiger Absorbierung des Typhusagglutinins durch Typhusbazillen Coliagglutinin 35—40, Cholera 40—45, Dysenterie 40. Ein Typhusimmunserum vom Pferde mit dem Titer 15000—20000 Nebenagglutinine für Coli 300, für Cholera 640, für Dysenterie 80 ergiebt nach vollständiger Erschöpfung des Typhusagglutinins auf Θ, für Coli 700—800, für Cholera 2500—3000, für Dysenterie 300—400. Aus den Versuchen über Absorption der Nebenagglutinine sei noch angeführt: Dasselbe Typhusserum vom Titer 100 zeigt nach kompletter Absorption des Coliagglutinins für Typhus einen Titer 150, für Cholera 40,

für Dysenterie 35—40; das hochwertige Typhuspferdeserum nach Eintragung von Choleravibrionen für Typhusbazillen einen Titer von 30000 gegen früher 15000—20000, für Coli 500 gegen früher 300, für Dysenterie 300 gegen früher 80. Nur ganz vereinzelt fand sich ein Sinken des Nebenagglutinins im Absorbat des Hauptagglutinins (im Dysenterieserum sinkt bei Absorption mit Dysenteriebazillen das Typhusagglutinin).

Im Gegensatz zu Castellani, Jürgens und Korte finden die Autoren hinsichtlich der Absorption des Hauptagglutinins und der Nebenagglutinine keinen prinzipiellen Unterschied, indem dieselben jeweilig sich als gleichmäßig selbständig erweisen, ja sogar nach Absorption des Agglutinins in ihrem Werte ansteigen. Hierfür könnte an die Möglichkeit des Ausfalls von irgendwelchen hemmenden Substanzen gedacht werden; eine Analogie wäre die Beobachtung Picks[246], welcher bei der Ausfällung eines Typhusimmunpferdeserums vom Titer 1 : 20000 durch Bakterienkoaguline in der über dem Niederschlag stehenden Lösung vollständige Agglutination für Typhusbazillen bei 1 : 40000 fand. Sehr auffällig ist, dass die Steigerung konstant eintrat.

Von Dr. Gasiorowski am Wiener serotherapeutischen Institute vorgenommene, noch nicht publizierte Untersuchungen an Pferdeseris, normalen sowie an Immunseris ergaben, dass sich in normalen Seris (5) ebenso hohe Agglutinine finden können wie im Immunserum, z. B. für Coli 350, für Paracoli 1000, für Cholera 300—350. Die hohen Werte Posselt & Sagassers fanden sich nicht; auch trat nie nach Absorption z. B. durch Typhusbazillen eine Erhöhung der restierenden Agglutinine ein; nur teilweise wurde ein Sinken der Nebenagglutinine beobachtet, im Immunserum, wie in den normalen Seris, blieben andere Agglutinine unbeeinflusst.

Die Selbständigkeit von Nebenagglutininen in ihrer Bindungsfähigkeit konstatierten auch Hetsch & Lentz[60].

Diese Autoren verfolgten die im Normalserum sowie im Choleraimmunserum eines Pferdes vorkommenden Nebenagglutinine für andere Vibrionen und fanden, dass während der Immunisierung mit Choleravibrionen eine Steigerung solcher normal vorhandener Agglutinine neben der der Choleraagglutinine stattfände, und dass neue Agglutinine auf bisher nicht agglutinierte Stämme auftraten. Die Nebenagglutinine sind nie so bedeutend (ca. 1 : 200 bei einem Titer von 1 : 10000 für Choleravibrionen), dass sie den Wert der Immunsera als spezifisch diagnostisches Hilfsmittel beeinträchtigen könnten. Sie kamen ferner zu dem Resultate, dass eine völlige Ausfällung der spezifischen Agglutinine aus einem hochwertigen Choleraimmunserum nicht gelänge, dass dabei der Ausfall der nicht homologen Agglutinine entweder Θ oder doch sehr gering wäre, auch nicht gleichmäßig erfolge, indem nur immer die Agglutinine des einen oder des anderen Stammes bis zu einem gewissen Grade mit ausgefällt wurden, während die anderen Agglutinine in ihrem Bestande voll erhalten blieben. Sie halten daher die Ausfällungsmethode für von kaum praktischem Werte.

Auch die Untersuchungen von Posner & Zupnik[244] lieferten ein abweichendes Verhalten; die Autoren fanden bei 5 als Paratyphus gedeuteten Fällen, dass 3mal Paratyphusbazillen, 2mal Typhusbazillen sämtliche agglutinierende Eigenschaften erschöpften; bei einem sicheren Typhusserum jedoch konnte die Agglutinationskraft sowohl durch Typhus- wie durch Paratyphusbazillen, durch beide jedoch nur partiell

erschöpft werden. Die Autoren schließen, dass für diagnostische Zwecke am Krankenbett nach den bisherigen Erfahrungen die Methode kaum zu verwerten sei. Nach den früher angeführten Resultaten, die JÜRGENS, KORTE erhielten, scheint es aber doch, dass unter gewissen Verhältnissen vielleicht gerade bei Typhus und typhusähnlichen Erkrankungen, bei Dysenterie, die Methode zu empfehlen ist.

Die übereinstimmenden Ergebnisse POSSELTS & SAGASSERS sowie die von HETSCH & LENTZ sagen, dass es in tierischen Immunseris sowie im Krankenserum heterologe Agglutinine giebt, welche keine Bindungsfähigkeit für die zur Immunisierung verwendeten resp. bei der Krankheit beteiligten Bakterien besitzen, sich ebenso selbständig verhalten, wie jene durch Mischinfektionen veranlassten Agglutinine. Dieselben sollten daher auch in der Bezeichnung von den Partialagglutininen oder Mitagglutininen differenziert werden; sie könnten als »heterologe« Nebenaglutinine oder als Nebenagglutinine kurzweg (SAGASSER & POSSELT) unterschieden werden.

Für ihre Entstehung passen die Vorstellungen über die der Partialagglutinine nicht; man wird veranlasst, für ihre Entstehung die Annahme zu machen, dass außer den durch die Bindung agglutinogener Substanz, welche bei der Immunisierung resp. Infektion zur Resorption gekommen ist, an Zellrezeptoren entstandenen Agglutininen mit identischer haptophorer Gruppe (homologe Agglutinine) auch andere Rezeptoren verwandter Qualität frei werden; zum Teil scheinen es normale Agglutinine zu sein, deren Produktion durch den adäquaten Reiz gesteigert wird; vielleicht hätte man sich dieselben an demselben Protoplasma zu denken, an welchem die homologen Rezeptoren sitzen.

Wir haben allerdings wenig Beispiele dafür, dass ein Rezeptorenapparat durch den Reiz einer nicht homologen haptophoren Gruppe zur Sekretion angeregt wird; darüber wäre zu erinnern an die Beobachtungen VERNAYS[246] über die gegenseitige Wirkung aufeinanderfolgender Immunisierungen, welcher eine Abhängigkeit des Coliagglutinins von der Immunisierung mit Typhusbazillen fand. Am ähnlichsten verhielte sich's in der Beobachtung von OBERMEYER & PICK[79], welche das Entstehen eines heterologen Präzipitins betrifft, nachdem seine Bildung einmal durch homologe Immunisierung angeregt war und nun ein fremdartiger Eiweißkörper einverleibt worden ist; dieselben sahen nämlich beim Kaninchen, dass nach einer vor Monaten stattgefundenen Immunisierung mit Rinderserum bereits verschwundene Präzipitine auf die Injektion von Pferdealbumosen wieder auftraten; das Serum des Tieres enthielt nicht nur Pferdeserumpräzipitine, sondern auch Rinderpräzipitine; dieselben waren in einer solchen Stärke vorhanden, dass sie nicht als Partialpräzipitine betrachtet werden konnten. Auch die Beobachtung v. DUNGERNS[248] könnte hierher gezählt werden, nach welcher unter mehreren Kaninchen, die mit Majaplasma behandelt worden waren, eines ein Serum besaß, das außer Majaplasma auch Octopusplasma präzipitierte.

Ueber diese heterologen Nebenagglutinine wissen wir noch wenig; es ist möglich, dass sie häufiger vorkommen, dass manche Mitagglutinine nach ihren Bindungsverhältnissen hieher zu rechnen wären, z. B. die Typhusagglutinine des Staphylokokkenserums (LUBOWSKI & STEINBERG).

Allem Anscheine nach erreichen auch sie in hochwertigen Immunseris keine nennenswerte Höhe (HETSCH & LENTZ) und kämen nur bei der diagnostischen Prüfung des Krankenserums zur praktischen Be-

deutung; bei ihrem selbständigen Bindungsvermögen könnten sie eine Mischinfektion vermuten lassen, wenn nicht gar ein solches Agglutinin auch als Hauptagglutinin imponiert; bei niederen Werten für das Hauptagglutinin wäre dies möglich; v. Sagasser & Posselt geben hohe Zahlen für solche Nebenagglutinine an, namentlich für Choleraagglutinine; ob da nicht einer besonders leichten Agglutinabilität der verwendeten Cholerakultur bei der Auswertung eine Rolle zufällt, wäre möglich (der niedere Titer, den das choleraimmunisierte Kaninchen [1 : 100] erreichte, könnte damit zusammenhängen). Zweifellos kann für ihr Auftreten angenommen werden, dass ebenso wie für das der Mitagglutinine auch für diese sowohl der Rezeptorenapparat des Bakteriums, als die Tierart, auch die Individualität des Tieres eine Bedeutung haben wird.

Für die Frage der Spezifizität der Agglutination ist es sehr wichtig, ob einer Bakterienart die Agglutinationsfähigkeit als Arteigenschaft zukommt, d. h. ob sämtliche Stämme durch das mit einem Stamme hergestellte Immunserum in einer annähernd gleichen Intensität beeinflusst werden. Es war zweifellos ein Fehler, sich nicht systematisch über die Agglutinationsverhältnisse bei den einzelnen Bakterienarten Klarheit verschafft zu haben, sondern die bei gewissen Arten zweifellos vorhandene Spezifizität auch bei anderen angenommen zu haben. Das Chaos der widersprechenden Angaben über die Mitagglutination des B. coli und der Typhusbazillen sind ein Beispiel; wie früher bereits angeführt, zeigen bezüglich des B. coli alle Untersuchungen, dass dasselbe eine große Inkonstanz seiner agglutinablen Substanz besitzt, womit die älteren und neueren Untersuchungen Escherichs und seiner Schüler, Pfaundler, Lee Smith [212], G. Camy [247] von der Individualisierung des Bact. coli, von seiner Variabilität bei Krankheit, seiner Beeinflussbarkeit durch verschiedene Eingriffe (Kalomel), der Desindividualisierung bereits nach einer Passage gut übereinstimmen. Untersuchungen Totsukas [240] zeigen von den steten Schwankungen der Colistämme an ein und demselben Individuum; er fand, dass die Zahl der von einem Serum beeinflussbaren Stämme im Verlaufe einiger Wochen stark wechselt. Von 32 an einem Tage aus dem Stuhle gezüchteten Coliarten waren 17 auf ein mit einem Coli von demselben Tage hergestelltes Immunserum empfindlich; nach 4 Wochen waren es von 32 nur mehr 8, ihre Zahl wechselt jede Woche. Die Annahme, dass beim Bact. coli die agglutinable Substanz im hohen Maße durch verschiedene uns allerdings nicht näher bekannte Umstände beeinflussbar und veränderlich ist, würde das vielfach konstatierte individuelle Verhalten des Bact. coli vollständig erklären.

Diese Inkonstanz der agglutinablen Substanz bei Coli führt aber auch bei der künstlichen Kultur nicht zu einer Gleichartigkeit. Rothberger, Durham [216] konnten keinen nennenswerten Unterschied in der Agglutinabilität älterer und jüngerer Colikulturen finden.

Schwer agglutinable Typhus- oder Cholerastämme werden im Gegensatz bei längerer künstlicher Kultur leichter agglutinabel; wenn es gestattet ist, aus diesem differenten Verhalten auf verschiedene Ursachen für die jeweilige schwere Agglutinabilität oder Inagglutinabilität zu schließen, so dürfte dieselbe in beiden Fällen verschieden sein. Wie weit biologische und pathogene Eigenschaften möglicherweise auf die agglutinativen Einfluss haben können, wurde bereits angedeutet (Passini, Smith & Reagh).

Mit der Veränderlichkeit der agglutinablen Substanz kann sich eine leichtere oder schwerere Agglutinierbarkeit verbinden, wodurch gelegentlich scheinbar zusammengehörige Beziehungen sich ergeben können. In der Gruppe der Paratyphen und der Fleischvergifter scheinen solche wechselnde Verhältnisse zu bestehen; verschiedene Autoren, die sich da mit der Aufstellung von Gruppen beschäftigten, kamen zu jeweils verschiedenen Zusammenstellungen. Die Gruppen De Nobeles[249], Trautmanns[250] und Drigalskis[251] der zusammengehörigen Fleischvergifter decken sich durchaus nicht. Immerhin scheint es, dass einzelnen der hier in Frage kommenden Bakterien mehr oder weniger die Agglutination als spezifische Arteigenschaft zukommt, so außer beim Typhusbacillus, dem Paratyphus Typus A und B (die zahlreichen Fälle, wo das Krankenserum diesen Bacillus agglutinierte). Hier müssen noch neuerliche, auf alle in Frage kommenden Verhältnisse bezugnehmende Untersuchungen Klärung bringen.

Eine gewisse Ähnlichkeit in einer besonderen Variabilität der agglutinablen Substanz scheint den Streptokokken zuzukommen, nicht so weit gehend, dass die Agglutinationsfähigkeit nur individuelle Eigenschaft ist, aber doch so, dass sich die Agglutinabilität auf Streptokokken aus denselben äußeren Verhältnissen beschränkt z. B. Streptokokken von Gelenkrheumatismus (Meyer[252]), von Scharlach (Salge & Hasenknopf[253], Moser & Pirquet[254]), von Variola und Vaccine (de Waele & Sugg[338]) von derselben Tierart, an die sie durch Passage gewöhnt wurden. Neufeld nimmt zwar Virulenzunterschiede als die Ursache dafür an, dass ein Streptococcus von Scharlach, der durch ein mit solchen erzeugtes Immunserum agglutiniert wird, die Agglutinabilität durch Scharlachstreptokokkenserum nach Passage durch die Maus verliert; es ist schwer sich vorzustellen, dass der aus der menschlichen Leiche kultivierte Streptococcus nicht virulent sein sollte.

Bei der Gruppe des Tuberkelbacillus und der säurefesten Bazillen scheinen die zahlreichen Mitagglutinine eine Spezifizität einstweilen nicht erkennen zu lassen (Koch, Wassermann).

Es ist ein großes Verdienst Kolles, dass er durch systematische Untersuchungen bei einzelnen Bakterienarten die jeweiligen Agglutinationsverhältnisse klarlegte und damit die Anschauung über die Spezifizität der Agglutination auf eine sichere Grundlage brachte.

Die Spezifizität der Agglutination hängt somit ab

1. von der Bakterienart, insofern ob derselben ein typischer Rezeptorenapparat zukommt.

Fehlt ein typischer Rezeptorenapparat, ist die aglutinogene Substanz variabel, so kann von einer Agglutination als Arteigenschaft nicht die Rede sein; sie besteht nur für einzelne Stämme, eventuell auch mehrere derselben Herkunft.

2. von dem die Antikörper liefernden tierischen Organismus, wobei sowohl Tierart als Individualität, normaler und kranker Organismus von Bedeutung sein werden.

Kolle[59] empfiehlt zur Herstellung agglutinierenden Serums mit Recht die Auswahl solcher Tiere, welche normal geringe agglutinierende Eigenschaften in ihrem Serum besitzen.

3. von der Höhe der Agglutinationskraft, von der Stärke des Hauptagglutinins als dem Träger der Spezifizität; weil die Bedingungen

1 und 2 nicht immer in absoluter Weise vorhanden sind, so kommt es doch auch zur Entwicklung von Neben- resp. Mitagglutininen, welche bei einem schwachem Hauptagglutinin ein Resultat trüben können; es empfiehlt sich daher dringend ein sogenannt hochwertiges Serum; die Höhe lässt sich nicht absolut festsetzen, sie wird bei den einzelnen Bakterien verschieden sein; da beim Pestbacillus z. B. Forderung 1 und 2 vorhanden ist resp. leicht zu erfüllen ist, so wäre ein Serum von 1 : 1000 weit über die notwendige Stärke, für Typhusbazillen wäre es zu schwach, da wir wissen, dass Paracoliarten noch bei 1 : 1000 agglutiniert werden können. Für die Bestimmung des Dysenteriebacillus (Kruse-Shiga) verlangen Lentz & Martini[255] ein Serum von 1 : 600, Kolle für Cholera 1 : 10000 u. s. w. Genaue vergleichende Studien lassen die Stärke, die ein Testserum besitzen soll, eruieren. Krankenserum ist weder bei Dysenterie (von Lentz betont) noch überhaupt ein geeignetes Testserum. Das Serum muss bis an seinen Grenzwert austitriert sein.

Wenn unter diesen Voraussetzungen ein Mikroorganismus noch mit Serumverdünnungen, welche dem Grenzwerte nahestehen, agglutiniert wird, so kann man mit Bestimmtheit annehmen, dass er mit dem zur Herstellung des Serums verwendeten identisch ist.

Es erübrigt noch aufmerksam zu machen, dass die Prüfung streng quantitativ und am besten makroskopisch erfolgt; wenn auch die mikroskopische Methode immer noch empfohlen wird, so ist doch gerade bei solchen Prüfungen die makroskopische vorzuziehen; die vergleichenden Tabellen Hugo Bruns & G. Kaysers[192] lassen manchmal erkennen, dass Nebenagglutinine nur in stärkeren Konzentrationen makroskopisch wirken, während die mikroskopische Agglutination noch um mehrere Staffeln weiter reicht. Vielleicht wird die Verwendung des Fickerschen oder eines ähnlichen Präparates gleichmäßigere Resultate geben.

Unter Berücksichtigung aller skizzierten Faktoren ist denn auch, wie Kolle es vor zwei Jahren in diesem Handbuch (Bd. I, S. 301 ff.) hervorgehoben hat, ein hochwertiges agglutinierendes Serum ein absolut zuverlässiges Mittel für die Identifizierung resp. Differenzierung von Bakterien. Es giebt nur eine Quelle für Irrtümer, das ist die Inagglutinabilität resp. mangelhafte Agglutinabilität eines Stammes, dessen Art die Agglutination als typische Eigenschaft zukommt, darüber siehe S. 752 »Ueber Inagglutinabilität von Bakterien«. Viel komplizierter verhält sich die Serodiagnostik der Krankheit; es steht für dieselbe ja gewöhnlich nur das in seinem Gehalt an Agglutininen unbekannte Serum zur Verfügung. Wie aus den früher angeführten Beobachtungen hervorgeht, so lässt sich eine absolute Grenze, von welcher an die Agglutination als spezifisch zu betrachten ist, nicht angeben, außer dass die Höhe derselben doch über der im allgemeinen bei Normalagglutininen verkommenden stehen soll; immer sollen die Grenzwerte bestimmt werden. Da die Anwendung der Reaktion sich doch hauptsächlich auf Typhus und typhusähnliche Erkrankungen erstreckt, so wird der Nachweis von mehreren Agglutininen und ihre Differenzierung durch das spezifische Bindungsvermögen (Castellani) nach dem Beispiele Jürgens und Kortes angezeigt sein, oder wie Wassermann und Totsuka sich ausdrücken, an Stelle des sichtbaren Agglutinationsphänomens die quantitative Bestimmung der gebundenen Agglutininmengen zu setzen. Ist aus dem Kranken gleichzeitig ein Bakterium kultiviert worden, so wird seine ätiologische Bedeutung durch

den Nachweis einer Agglutination desselben mit dem Krankenserum wesentlich gestützt werden (so z. B. Fleischvergiftungen, infektiöse Darmkatarrhe [Colicolitis Escherich] u. s. w.)

Ausbleiben, Fehlen einer Agglutination hat keine ausschlaggebende Bedeutung; in solchen Fällen sowie bei sehr leichten Erkrankungen in Epidemieen oder gar um Gesunde als eventuell infizierte Personen zu eruieren, ist nur das Kulturverfahren anzuwenden, da bei leichten Erkrankungen Agglutination ganz fehlen kann (trotz Bazillennachweis Jürgens' [22]).

Ueber die Verwendbarkeit der Serodiagnostik bei verschiedenen Bakterien und Krankheiten (Gruber-Widalsche Reaktion) soll im folgenden nach den einzelnen Bakterien kurz berichtet werden.

Anhang.

Serodiagnostik verschiedener Bakterien.

Typhusbacillus.

Die Agglutination der Typhusbazillen wurde aus verschiedenen Gründen, nicht zum wenigsten ob der praktischen Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion mannigfaltig studiert; als Prototyp der agglutinablen Bakterien wurde derselbe zu den zahlreichen experimentellen Untersuchungen verwendet; in der vorstehenden Darstellung sind denn auch alle für die Serodiagnostik wesentlichen Punkte bereits angeführt, so dass nur eine kurze Zusammenstellung erübrigt.

Die Identifizierung der Typhusbazillen kann durch ein hochwertiges Immunserum von einem Mindestwerte von 1:10000—1:20000 sicher vorgenommen werden. Der Vorschlag Kayser & Bruns [192] minderwertige Sera 1:1000 oder 1:2000, empfiehlt sich nicht, weil bei 1:1000 noch Paracoliarten agglutiniert werden können; bei einem hochwertigen Typhusimmunserum von 1:50000 hat ein Mitagglutinin von 1:1000 keine Bedeutung mehr, da diese Verdünnung relativ bereits zu konzentriert wäre um aus ihrer Wirksamkeit noch die Zugehörigkeit eines fraglichen Bacillus annehmen zu dürfen. Kranken- resp. Rekonvaleszentenserum darf nicht benutzt werden. Agglutination nahe zum Grenzwerte, zum mindesten in einer bedeutend stärkeren Verdünnung, als die, welche die empfindlichsten Vertreter der Coli- resp. Paracoligruppe agglutiniert, sichert die Diagnose. Doch schließen niedere Agglutinationswerte, selbst Fehlen der Agglutination, die Zugehörigkeit nicht aus, wenn die kulturellen und biologischen Eigenschaften für Typhusbacillus sprechen, was aus dem Vorkommen nicht oder schwer agglutinierbarer Typhusstämme hervorgeht; manchmal in kurzer Zeit, sonst nach einigen Monaten zeigen solche Stämme normale Agglutination (Nicolle & Trenel [56], P. Müller [256], Lipschütz [221], Klinger [88] u. s. w.); Herstellung eines Immunserums mit einem solchen Stamme und Prüfung auf sichere Typhusstämme kann eventuell in kürzerer Zeit die Diagnose stellen lassen.

Gruber-Widalsche Reaktion.

Nach einer Zusammenstellung von Hofmann [257] wäre die Reaktion (mit Hinweglassung der Gruppe III, 131 Fälle, bei denen es sich wohl um Paratyphen gehandelt hat), in 2482 Fällen bei 166 oder 6,7 % negativ ausgefallen; interessant ist, dass die Häufigkeit der negativen Fälle sehr verschieden nach Ländern ist; während Widal nur 0,5 % negativer Fälle zählt, hat

Durham 37,5 %; es läge fast nahe, daran zu denken, dass in Paris vorwiegend Typhus abdom. vorkommt, während in London auch viele typhusähnliche Erkrankungen anderer Aetiologie (Paratyphus, Fleischvergiftungen) häufig sind; Zupnik[226] (Prag) hatte (mit Abrechnung 20 abortiver Typhusfälle mit 13 negativen Reaktionen) bei 121 Fällen 2 negative = 1,6 %, Kreissl[111] (Wien) bei 306 Beobachtungen 290 Erfolge und 16 Misserfolge (darunter 4 mit sicher überstandener Typhuserkrankung); Köhler[108] (Jena) bei 88 Fällen 1 negativ = 1,1 %; Rostoski (Würzburg) von 220 Fällen 3 negative = 1,3 %; Breuer[258] (Königsberg) in 43 Fällen 1 mit unklarer Reaktion, Guerard[259] rechnet auf Grund seiner Erfahrungen und deren von Cabat[259a], Anders & Mc Farland[259b], Stengel und Kneuss über 95 % positive Reaktionen und 5 % auf Nichttyphen, wo die, welche Typhus überstanden haben, oder leichte Erkrankungen vorlagen, mitgerechnet sind, Pakes[260] bei 304 Fällen 3,3 % Irrtümer; es darf daher nicht wundern, wenn verschiedene Urteile die Reaktion als »praktisch wichtig« als »ein verlässliches Mittel zur Diagnose, welches den anderen weit überlegen ist« (Breuer) oder »bestes Diagnosticum« (Dineur[238], Fiocca[261]), bezeichnen, die »großen Dienste für den Nachweis zweifelhafter für Verlauf und Verbreitung aber wichtiger Fälle rühmen« (Mewius[262]). Für einen Teil der negativ reagierenden Fälle, namentlich gehäufter, dürfte kein Zweifel bestehen, dass es sich nicht um Typhuserkrankungen gehandelt hat, sondern um durch von anderen typhusähnlichen Stäbchen hervorgerufene, wie es bei der von Hünermann[263] in Saarbrücken beobachteten Epidemie der Fall war: 42 % negative Typhusreaktionen, das Blutserum aller Kranken reagierte aber auf ein Paratyphusstäbchen. Es giebt aber sicher Fälle, in welchen die Reaktion fehlt; unter den 166 negativen Fällen der Hofmannschen Zusammenstellung konnte 8 mal der Typhusbacillus nachgewiesen werden, bei anderen Fällen ließ die Obduktionsdiagnose keinen Zweifel (z. B. Schuhmacher[263a]); bei den Todesfällen könnte man annehmen, dass die Reaktion später noch aufgetreten wäre; auch Fälle mit temporärem Fehlen der Reaktion mögen vorkommen. Trotzdem muss man annehmen, dass es Fälle giebt, in denen die Reaktion fehlen kann. Aus dem Vorkommen der Paratyphuserkrankungen folgt, dass bei negativer Reaktion auf Typhusbazillen die Untersuchung auf Paratyphusbazillen ausgedehnt werden muss; namentlich in Gegenden, wo diese vorkommen, oder wenn bei positiven Fällen der bakteriologische Befund eines Paratyphusbacillus erhoben worden ist; die Fälle von Sion & Negel[243] in einem Orte (Jassy) mit endemischem Abdominaltyphus zeugen von der Notwendigkeit dieser Untersuchung; auch bei positiver Typhusreaktion wäre auf die Thatsache der Mitagglutinine hin (Korte[241]) die Reaktion auf Paratyphus auszudehnen. Die Absättigung mit Typhusbazillen und Paratyphusbazillen wird das spezifische Hauptagglutinin erkennen lassen, wie früher erörtert worden ist; dasselbe hätte auch zu gelten für Fälle, in welchen aus einem Krankheitsherd ein anderer Mikroorganismus gezüchtet worden wäre, wie die 2 Fälle Lubowsky & Steinberg[222]. Daher wird man auch den Grenzwert der Agglutinationskraft bestimmen müssen, um bei mangelhafter Absättigung doch quantitative Verhältnisse eruieren zu können; es geht nicht an, bei Vorhandensein von Mit- und Nebenagglutininen aus der Höhe eines Agglutinins auf dieses als Hauptagglutinin zu schließen. Trotzdem werden Täuschungen vorkommen können; zählt man dazu die durch Ausbleiben der Reaktion, so ist es richtig zu sagen, dass die Reaktion nicht absolut beweisend sei, sondern nur ein Symptom darstelle, wie es die anderen Krankheitssymptome (Scholtz & Krause[263b]) seien, z. B. die Diazoreaktion (Ziemke), und vergleichbar ist der Albuminurie zur Nephritis (Stern). Wenn man aber die in vielen Fällen doch sehr geringe Zahl der Misserfolge 2—5 % berück-

sichtigt, so dürfte diese Formulierung doch zu weit gegangen sein; es wäre ROSTOSKI[235] zuzustimmen, dass die Reaktion als ein Kardinalsymptom an erster Stelle zu nennen ist und »für die Diagnose weit mehr ins Gewicht fällt als jedes der übrigen Krankheitszeichen«. Den Wert der Reaktion illustrieren auch solche Fälle, bei welchen der Nachweis einer anderen Erkrankung sehr geneigt gemacht hat, sie nicht zu berücksichtigen und sich dann doch die Typhusinfektion herausstellte: ROSTOSKI l. c., hämorrhagische Nephritis, stark positive Typhusbazillenreaktion, nach 7 Tagen Typhusbazillen im Harn; DIEUDONNÉ & RÖPER[264], Pneumonie, die Agglutinationsprobe lenkte den Verdacht auf die typhöse Natur, oder der Fall von PECHÈRE & HEYER[265], einen Phthisiker betreffend, bei dem bei positiver Reaktion sich in der Leiche keine Typhusgeschwüre, sondern nur tuberkulöse Veränderungen fanden, aus der Milz ließen sich aber Typhusbazillen züchten; ein von KREISSL l. c. beobachteter Fall mit typischen Schüttelfrösten, doch auch Fieber im Intervall (38,3), positive Reaktion, aber Plasmodien im Blute; nach Heilung der Malaria entwickelt sich der Typhus weiter. Endlich sind die Vorteile für den Nachweis abgelaufener abortiver oder latenter (NÄGELI[266]) Fälle hervorzuheben, wobei erstere in anderer Weise gar nicht festzustellen sind.

Die Agglutinationsprobe dürfte auch nicht leicht klinisch durch den bakteriologischen Nachweis der Typhusbazillen zu verdrängen sein, wenn dieser auch das sicherste diagnostische Mittel ist, trotzdem durch den DRIGALSKI-CONRADIschen Nährboden die Untersuchung sehr erleichtert ist; KRAUSE & G. STERZ[267] hatten nur 60 % positive Resultate aus dem Stuhle, BURDACH[267a] auf verschiedenen Wegen 72 %, für den Nachweis im Blute würden die von NEUFELD (d. Handb. Bd. II, S. 250) zusammengestellten Untersuchungen 81 % positive Resultate geben (148 von 182). JEMMA[267b] hatte bei 33 Fällen allerdings 30 positive Befunde.

Aussichtsvoller erscheint es, da die Agglutination keine absolut bestimmte Diagnose gestattet, die absolute Spezifizität der Baktericidie zur Diagnosenstellung beim Typhus heranzuziehen. STERN & KORTE[4] haben auch jüngst ein klinisch leichter anwendbares Verfahren publiziert, nämlich die baktericide Wirkung des Serums in Plattenkulturen zur Anschauung zu bringen; dabei zeigte sich, dass das Serum oft in 100 ja 1000fach höherer Verdünnung wirksamer ist als es agglutiniert, wodurch die eine Keimverminderung vortäuschende Agglutinationswirkung eliminiert erscheint; ein Serum vom 8. Krankheitstage mit $A_2 = 40$ war in 40000facher Verdünnung noch deutlich baktericid.

Unbedingt ist STERN und mehreren neuen Autoren zuzustimmen, dass eine Erhöhung der Serumverdünnung für die WIDALsche Probe über die gewöhnliche von nicht typhösen Seris nicht mehr erreichte Grenze keine Sicherung für die Diagnose giebt; die Forderung auf Verdünnungen von 1:75 (BRUNS & KAYSER[192]) oder 1:100 (JÜRGENS[22]) lässt die Fälle verlieren, bei welchen die Agglutination nicht so hoch ist und es sich doch um Typhus handelt; die gangbar gewordenen Verdünnungen 1:30 für die makroskopische Reaktion und die bei schwacher Vergrößerung, 1:50 für die mikroskopische empfehlen sich als Ausgangswerte, resp. nach der Art der angewandten Methode der Verdünnung 1:20 oder 1:40 und steigend; auch empfiehlt sich die Aufstellung von Reihen, so dass annähernde Grenzwerte bestimmt werden können.

Paratyphus Typ. A und B.

Hochwertiges Paratyphusserum (KORTE l. c. für Paratyphus B, ebenso CONRADI, DRIGALSKI & JÜRGENS[242]) lässt allem Anscheine nach die einzelnen

Stämme durch die Agglutination identifizieren (SCHOTTMÜLLER B, KURTH (febr. Brem. gastr.) Saarbrückener Stäbchen, KORTEs Fälle). Paratyphus A und B geben weit auseinanderliegende Titer, während für Typhus Mitagglutination in hohem Werte besteht; Immunserum-Paratyphus B 1:3000 agglutiniert Typhus noch bei 1:1000; man wird demnach auch hier hochwertige Sera von mindestens 1:10000 für die Identifizierung nachzuprüfen haben. Paratyphus A scheint weniger Beziehung zu Typhus zu haben; nach KORTE sowohl als nach BRION & KAYSER [203] hat das Typhusimmunserum keine Beziehung zu Paratyphus A, ebensowenig als das Paratyphus-A-Immunserum zu Typhus.

Nach TRAUTMANN [250] würde der Breslauer Fleischvergifter (KAENSCHL) mit Paratyphus B in Beziehung stehen, nach V. DRIGALSKI [220] aber auch mit dem GÄRTNERschen, welchen V. DRIGALSKI einer fernerstehenden Gruppe zuweist.

Bei der Prüfung von Krankenseris, analog wie bei dem Typhus, wäre zu bemerken, dass höhere Agglutinationswerte häufiger vorzukommen scheinen und dass auf Mitagglutinine besonders zu achten ist.

Bazillen der Fleischvergiftung.

Weder für die Identifizierung der bei Einzelfällen und Epidemieen bekannt gewordenen Erreger noch für die Diagnose aus dem Krankenserum lässt aich dermalen ein anderes positives Resultat der bisherigen Untersuchungen anführen, als dass das Krankenserum den in der jeweiligen Epidemie resp. Einzelfalle gezüchteten Erreger prompt in beträchtlichen Verdünnungen (z. B. 1:100) agglutiniert, bei Verdünnungen, welche Typhusbazillen oder Paratyphusbazillen nicht mehr beeinflussen (vergl. V. DRIGALSKI [220], HERMANN); da die verschiedenen Erreger gewisse biologische und kulturelle Unterschiede aufweisen (Lackmusmaltose, Lackmusmilchzucker, Agar, Lackmusmolke), so dürften diese doch als die ausschlaggebenden Momente zu betrachten sein; für die Agglutination scheinen ähnliche Verhältnisse zu bestehen wie bei B. coli, vielleicht mit Bildung einzelner Gruppen z. B. des GÄRTNERschen Bacillus. (Vergl. VAN ERMENGEM d. Handb., Bd. II, S. 652.) Die Versuche DE NOBELES [249], TRAUTMANNS [250] und V. DRIGALSKIS, Gruppierungen und Identifizierungen unter den bekannt gewordenen Stämmen vorzunehmen, haben zu keinen übereinstimmenden Resultaten geführt. Inwiefern hierbei die von SMITH & REAGH aufgestellte Annahme Berechtigung hat, dass der Agglutinationscharakter quantitativ beeinflusst werde, wenn derselbe Bacillus in verschiedenen Wirten lebt (Schwein—Rind), müssen auch noch weitere Untersuchungen lehren.

Bac. aerogenes.

Nach den Untersuchungen von SCHEFFLER, CLAIRMONT [292], und nach einer Beobachtung ROTHBERGERS [214] scheint es, dass die Agglutination gegenüber diesem Bakterium sich typisch und spezifisch verhält. SCHEFFLER fand, dass sich B. aerogenes von B. coli sicher durch die Agglutination differenzieren lässt, allerdings giebt er an, dass beide Sera sich spezifisch verhalten. Nach CLAIRMONT scheint aber, dass das Serum eines Stammes nicht nur den homologen Stamm sondern alle Stämme, die der Art zugehören, beeinflusst; es wurden nämlich sämtliche Stämme derselben Herkunft (Säuglingsstuhl) agglutiniert; allerdings versagte ein vom Erwachsenen stammender Aërogenes vollständig. Systematische Bearbeitung der Frage kann auch hier erst zu einem sicheren Urteil führen.

Dysenteriebacillus.

MARTINI & LENTZ [255] zeigten in einer unter KOLLEs Leitung angefertigten Arbeit, dass mit einem künstlichen Immunserum von einem Werte

von mindestens 1 : 500—1 : 600 Dysenteriebazillen sicher zu identifizieren sind, sich somit analog wie Choleravibrionen u. s. w. verhalten; die Identifizierung kann aber nur mit einem solchen künstlichen Serum vorgenommen werden und nicht mit einem Rekonvaleszentenserum, wie es aus dem Verhalten der FLEXNERschen Dysenteriebazillen von den Philippinen hervorgeht. Nachdem SHIGA[268], KRUSE[269], FLEXNER[270] das Agglutinationsvermögen des Serums Dysenteriekranker (ca. vom 7. Tage an) und Rekonvaleszenten konstatiert haben, hat FLEXNER die in Nordamerika (New Haven) und die in Manila aus Stühlen kultivierten Dysenteriebazillen, welche völlig übereinstimmten, auf Grund der wechselseitigen Agglutinationsreaktion identifiziert, ebenso SHIGA & CURRY. MARTINI & LENTZ l. c. konnten aber mit dem künstlichen, in höheren Verdünnungen wirksamen Ziegenserum die Gruppe der von SHIGA—KRUSE—MÜLLER[272], FLEXNER (New Haven)—PFUHL[273] (Soldaten, China) gefundenen Stämme trennen von FLEXNERS Manilastämmen. Bei uns scheinen beide Ruhrbazillen an der Krankheit beteiligt zu sein (JÜRGENS[274] Ruhrepidemie mit FLEXNERS Bacillus).

Nach VEDDER & DUVAL[114] unterliegt die Reaktion bei den Kranken großen Verschiedenheiten; sie kann fehlen, trotzdem Bazillen im Stuhle sind, ist von sehr verschiedener Intensität, kann rasch verschwinden; die Fälle von New Haven zeigten starke Reaktion, die von Lancaster, Philadelphia und Morren eine verhältnismäßig schwache; in 2 Wochen kann das Agglutinationsvermögen verschwinden; so war bei einem Rekonvaleszenten mit $A_2 = 200$ nach 2 Wochen mit 1 : 10 keine Reaktion mehr zu erhalten, ferner giebt es leichter und schwerer agglutinierbare Stämme, kurz ganz ähnlich wie beim Typhus, nur treten bei Dysenterie überhaupt auch im künstlichen Serum keine so hohen Agglutinationswerte auf wie bei Typhus (1 : 2000 scheint der Gehalt des hochwertigsten Immunserums zu sein); die Immunisierung kleiner Tiere ist sehr schwierig, fast unmöglich: DÖRR[271] beobachtete bei Rekonvaleszenten ziemlich hohe Werte, von 1 : 50—1 : 200, 2 mal unter 2 Fällen. JÜRGENS[274] konnte in seinen vom B. Flexner verursachten Ruhrfällen das Mitagglutinin für KRUSE-SHIGA durch Bindung nach CASTELLANI als solches nachweisen.

Beim Pseudodysenteriebacillus (KRUSE, bei der Dysenterie der Irren) reagiert das Krankenserum ebenfalls auf das aus dem Stuhl kultivierte Bakterium); Serum von Dysenterierekonvaleszenten agglutiniert diese Stäbchen nicht, wie auch umgekehrt das Serum von Pseudodysenterie echte Ruhrbazillen nach den vorliegenden Angaben nicht agglutiniert.

Bacterium coli.

Wie bereits ausgeführt worden ist, geht wie aus den ersten Untersuchungen von ACHARD & BENSAUDE[169], BENSAUDE[169], VAN DE VELDE[173a], auch aus den späteren von WOLF[213], SMITH[212], ROTHBERGER[214], JATTA[103], RADZIEWSKY[215], DURHAM[216] zweifellos hervor, dass es nicht möglich ist, die Agglutination beim B. coli zur Identifizierung oder Zugehörigkeit zur Gruppe zu verwenden, auch nicht mit Hilfe eines polyvalenten Serums (ROTHBERGER); die Reaktion besitzt immer mehr oder weniger nur einen individuellen Charakter; dabei können kulturell differenzierbare Arten durch dasselbe Sernm nahezu gleichwertig von einem hochwertigen Serum beeinflusst werden (DURHAM[216]).

Der individuelle Charakter der Reaktion schließt jedoch nicht aus, dass der Reaktion eines Krankenserums auf ein aus dem Kranken gezüchtetes B. coli eine ätiologische Bedeutung zukomme. PFAUNDLER[66] hat bei seinen Untersuchungen über die diagnostische Bedeutung der Reaktion bei infektiöser Colitis sich dahin ausgesprochen: Wenn in Fällen eitriger Dickdarmentzündung bei Säuglingen ein aus dem Stuhle gezüchteter Stamm von B. coli

durch das Serum des Kranken in 50facher Verdünnung binnen zweier Stunden deutlich agglutiniert wird und wenn bei dem betreffenden Falle eine anderweitige bestehende Vor- und Miterkrankung durch Coli und Typhusinfektion ausgeschlossen erscheint, so ist die Annahme berechtigt, dass in diesem Falle das agglutinierte Coli zum Prozesse in ätiologischer Beziehung stehe. Dies wurde auch von Lesage[174], Valagussa[96] u. a. bestätigt; Escherichs Colicolitis der Kinder ist durch diese Beziehung zwischen Blutserum und einem bestimmten (durchaus nicht allen) Bact. coli aus dem Stuhle charakterisiert worden, und steht dadurch in gewisser Beziehung zur Dysenterie[275], deren Erreger kein einheitlicher ist.

Beim Erwachsenen kommt die Normalagglutination auf Coli in relativ hohen Werten (1 : 60) vor, wodurch diagnostische Schlüsse erschwert erscheinen; wie das eigene Serum auf das eigene Coli sich normaliter verhält, ist nicht untersucht; doch dürfte einer Reaktion auf ein aus dem Kranken (Darm, Blase u. s. w.) gezüchtetes infektiöses Coli auch beim Erwachsenen ätiologische Bedeutung zuzusprechen sein. Nicht selten scheint in solchen Fällen ein nichttypisches Coli vorzuliegen, so z. B. im Falle von Widal & Nobécourt[33], Agglutination des Krankenserums 1 : 1000 auf ein aus einem Schilddrüsenabszess gezüchtetes Coli. Daneben können, wie auch schon ausgeführt worden ist, bei Typhus Nebenagglutinine und Mitagglutinine auf Coli vorkommen, wie auch das Umgekehrte vorkommen kann. Die Diagnose auf Coli- resp. Paracolibazillosen dürfte immer Schwierigkeiten haben und ist eine solche Untersuchung sehr vorsichtig durchzuführen; auf Irrtümer mit durch Immunserum inagglutinable Typhusbazillen (Schmidt) sei an dieser Stelle nur erinnert.

Diphtheriebacillus.

Nicolas'[276] erste Versuche bei Kranken und mit antitoxischem Pferdeserum Agglutinine für Diphtheriebazillen nachzuweisen, ergaben auch mit einer homogenisierten Schüttelkultur wechselnde Resultate, Nicolle, Landsteiner[277] erhielten bei Tieren keine Agglutinine und Bruno[278], der das Serum Kranker sowie infizierter Tiere untersuchte, kam zu dem Schluss, dass weder eine klinische Serodiagnose möglich sei, noch eine Trennung von Diphtherie und Pseudodiphtheriebazillen. Lubowski[279] erhielt jedoch bei Immunisierung mit einem avirulenten Stamme ein Serum, welches 23 verschiedene typische Diphtheriestämme und 2 avirulente, aber keine Pseudodiphtheriebazillen agglutinirte (1 : 40 — 1 : 50 — 1 : 60). Schwoner[281], der sich eingehend mit der Frage beschäftigte, konnte zeigen, dass durch Immunisierung mit abgetöteten später lebenden Diphtheriebazillen beim Pferde ein hochwertiges agglutinierendes Serum zu gewinnen ist, welches in Verdünnungen von 1 zu 5000 und 1 : 10 000 an 50 verschiedenen Diphtheriestämmen spezifische Agglutination gab, und so eine Differenzierung gegenüber Pseudodiphtheriebazillen erlaubt, also differentialdiagnostisch verwendbar ist. Die Pseudodiphtheriebazillen bilden keine einheitliche Art. In weiteren Untersuchungen ließ sich aber zeigen, dass sich eine Art, welche dem Hofmannschen Typus entsprach, abscheiden lässt und eine spezifische Agglutination zeigt; sämtliche 6 hierhergehörigen Stämme wurden auch durch ein monovalentes Serum agglutiniert; bei anderen sog. Pseudodiphtherieen erfolgt nur Agglutination des homologen Stammes.

Lipstein[282] konstatierte gleichzeitig dieselbe differentialdiagnostische Bedeutung der Agglutination der Diphtheriebazillen durch ein hochwertiges Serum.

Rotzbacillus.

MAC FADYEAN[283] machte zuerst Mitteilung von der Agglutination der Rotzbazillen durch das Serum eines Kranken, während das Serum von zwei Gesunden keine Reaktion zeigte. WLADIMIROFF[284], BOURGES & MERRY[285], POKCHICHEVSKY[286], AFFANASIEFF[286a] fanden auch bei gesunden Tieren Agglutination bei Verdünnungen von 1 : 200—1 : 700, bei Rotzkranken ist dieselbe allerdings gemeinhin gesteigert 1 : 1600, 1 : 2000, kann aber auch bei 1 : 200 fehlen. Eine Reaktion bei 1 : 300 wird als verdächtig angenommen; durch Injektion von Malleïn wird die Agglutinationskraft gesteigert.

Beim menschlichen Rotz ist die Reaktion vielleicht spezifischer, gewiss bei den hohen Verdünnungen 1 : 500—1 : 2200, welche MONTAGNE-HEANLEY[287] beobachtet hat. FOULERTON[288] sah in einem Falle aber nur 1 : 20.

Nach KLEINE[289] lässt sich leicht von Ziegen oder Eseln ein hochagglutinierendes Serum gewinnen, welches für die Identifizierung echter Rotzbazillen sogar notwendig ist; sowohl makroskopisch wie mikroskopisch rotzähnliche Kulturen wurden von dem Serum nicht agglutiniert. Als Testflüssigkeit werden filtrierte Phenolkochsalzaufschwemmungen von Agarkulturen empfohlen, wie KOCH solche zu verwenden pflegt.

Bacillus proteus und Proteusinfektionen.

WOLF[213] zeigte für Proteus ein ganz ähnliches Verhalten der Agglutination wie selbe bei B. coli besteht, womit eine allgemeine Serodiagnose für Zugehörigkeit zur Art oder für Krankheitsdiagnose ausgeschlossen wäre. Für aus dem Kranken kultivierte Stämme haben PFAUNDLER[66], WOLF l. c., GRASSBERGER[290] gezeigt, dass hohe Agglutinationswerte im Krankenserum bestehen, so dass der Nachweis der spezifischen Agglutinine den ätiologischen Zusammenhang zwischen kultiviertem Bakterium und Krankheit erbringen kann, wo ein solcher zu erweisen wäre. Nach RODELLA[154] wären unter der Bezeichnung Proteus verschiedene Arten zusammengefasst, daher die verschiedenen Agglutinationsverhältnisse; letztere allein würden aber den Schluss nicht gestatten.

Kapselbazillen.

In der Gruppe der Kapselbazillen kommt die Agglutination nur beschränkt vor, ist für die Differenzierung der verschiedenen Arten nicht verwendbar (WILDE[291], LANDSTEINER[277], CLAIRMONT[292]). Nach Einbringung großer Mengen abgetöteter Kulturen des B. Friedländer konnte LANDSTEINER nur im konzentrierten Serum Agglutination des homologen Stammes erreichen, KRAUS[293], CLAIRMONT l. c., DEFALLE[294] hatten negative Resultate. SICARD[295] erhielt bei 3 Stämmen 2 mal negative Resultate, 1 Stamm wurde von Immunserum von Kaninchen sowohl als von Meerschweinchen agglutiniert. Das durch Bacillus Friedländer erzeugte Immunserum agglutinierte dagegen Sklerombazillen (KRAUS), vom Hunde $^1/_{40}$ den Bacillus Herla (DEFALLE).

Ozaenabacillus. Versuche SICARDS 5 Stämme negativ, CLAIRMONT l. c. fand bei 2 Stämmen Agglutination des Serums auf einen Stamm Aërogenes.

Sklerombacillus. KRAUS & DONATH[296] fanden mit konzentriertem Serum Haufen- und Fadenbildung oder letztere allein; CLAIRMONT l. c. unter 3 Stämmen 1 mal beginnende Fadenbildung; bei 2 Stämmen Agglutination auf 1 Stamm Aërogenes. KLEMPERER & SCHEIER[297] konnten mit einem Friedländerserum vom Kaninchen makroskopische Agglutination bei Wachstum in Bouillonaufschwemmungen sowohl vom FRIEDLÄNDERschen Bac. als vom Ozaenabac. und Sklerombac. erzielen, die sich bei Verdünnungen 1 : 50 spezifisch verhielten; von den Kontrollen wuchsen nur Typhusbazillen bei 1 : 10 klar;

in stärkeren Verdünnungen waren Typhuskulturen ebenso wie sämtliche von B. coli und Staphyloc. getrübt. (10 Stunden.)

Bacillus mucos. DEFALLE l. c. fand keine Agglutination auf den homologen Stamm, wohl aber bis 1 : 20 auf B. caps. Herla.

Bacillus capsul. Herla. Nach DEFALLE l. c. Agglutination der Hunde Immunserum bis 1 : 170.

Klinisch liegt allem Anscheine nach nur die S. 653 citierte Beobachtung SCHMIDTS vor (amorphe Agglutination).

Pestbacillus.

Nach den ersten Mitteilungen über Agglutination der Pestbazillen durch das Serum Kranker von seite der deutschen Pestkommission[298] von WYSSOKOWITSCH & ZABLOTNY[299], von PALTAUF[300] bei in Immunisierung stehenden Pferden, wurde dieselbe eingehender von VAGEDES[301], KLEIN[302], KOSSEL & OVERBECK[303], MARKL[304], geprüft, vor allen besonders von KOLLE[305] die Spezifizität der Reaktion hervorgehoben und namentlich von MARKL, sowie KOLLE als die für die Diagnose des Pestbacillus alle anderen Proben überragendste bezeichnet; sie kann bei Verdünnungen 1 : 1000—1 : 6000 stattfinden. Sehr ausgesprochen ist beim Pestbacillus die Erscheinung, dass virulente Stämme ein höher agglutinierendes Serum liefern und dass je weniger virulent dieselben sind, um so stärker dieselben beeinflusst werden.

Die Spezifizität geht so weit, dass ein pestähnliches, rattenpathogenes Stäbchen (NEUMANN[306]) von einem Pestserum, das Pestbazillen in der Verdünnung 1 : 200 agglutinierte, nur 1 : 10 agglutiniert worden ist, während es vom zugehörigen Serum einer Ratte in der Verdünnung 1 : 800 noch deutlich beeinflusst wurde.

B. pyocyaneus.

Bei Pyocyaneusinfektion wurde von ACHARD, LÖPER & GREVET (1902)[307] in 3 Fällen beim Menschen, von EISENBERG[308] (1903) in einem Falle Agglutination beobachtet; ESCHERICH[309] hatte in 2 Fällen ein negatives Resultat. Experimentell war dieselbe bereits von P. MÜLLER[310] (1900) beobachtet worden. EISENBERG fand gleichzeitig, dass das Serum seines Falles den B. liquefaciens fluorescens nicht nur in derselben Höhe 1 : 100, sondern sogar noch 1 : 200 agglutiniere. Er ist daher geneigt auch für die Pyocyaneus-fluorescens-Gruppe eine Gruppenagglutination anzunehmen.

KRETZ[240] fand bei einem Falle von Typhus bei einer Phlegmone des Vorderarmes durch Eiterkokken und B. pyocyaneus neben Agglutination des Blutserums gegenüber Typhb. eine solche auch auf Pyocyaneus (1 : 10); während aber erstere nach 3 Wochen noch vorhanden war, schwand letztere bald nach Eröffnung des Abszesses.

Bac. Influenzae.

CANTANI[311] fand bei Immunisierungsversuchen gegen Influenza steigendes Agglutinationsvermögen bis zu 1 : 500; beim Menschen, bei normalen Meerschweinchen und Kaninchen 1 : 20, bei Hunden 1 : 300; JEHLE[312] fand bei Kindern, welche eine Influenza-Bakteriämie (bei Scharlach, Masern u. s. w.) hatten, Agglutination des Serums 1 : 20, welche bei denselben Krankheiten ohne Influenza fehlte.

Tetanus.

BORDET[313], ACHARD & BENSAUDE[169] fanden Agglutination des normalen Pferdeserums auf Tetanusb.; dieselbe ist jedoch nach J. COURMONT & JULIEN[314] nicht konstant, fehlt bei der Krankheit (J. COURMONT[315], BENSAUDE, WEINBERG [Leichenblut]; SABRAZÈS & RIVIÈRE[316] fanden bei einem Kranken

am 8. Tage der Krankheit Agglutination, ebenso bei einem infizierten Hunde; menschliches und Hundeserum sollen 1 : 10 und 1 : 20 Tetanusbazillen nicht agglutinieren. BENSAUDE fand auch am 20. Tage keine Reaktion. Die Agglutinationsfähigkeit wird aber bei Kaninchen bei der Immunisierung erworben, bei Immunisierung mit Toxinlösnngen erst spät, erreicht aber eine bedeutende Höhe 1 : 50 000 (COURMONT & JULIEN). WEINBERG (bei BENSAUDE) hatte bei Untersuchungen am Menschen negative Resultate. BEHRING[317] bestätigte die agglutinative Eigenschaft des Immunserums.

Tuberkelbacillus.

Nachdem PARKS[318] Versuche im Serum Tuberkulöser Agglutinine nachzuweisen an der spontanen Sedimentierung ihrer, wenn auch zerriebenen Tuberkulosekulturen scheiterten, haben ARLOING[319], P. COURMONT[320] im Jahre 1898 ein Agglutinationsverfahren an einer homogenen Kultur kennen gelehrt; sie fanden dasselbe diagnostisch verwertbar; die Agglutinationsfähigkeit des Serums ist nicht hoch; 1 : 5 wird bereits als spezifisch angesehen, sie steigt selten über 1 : 20. Nach einer Statistik von 186 Fällen war die Reaktion bei 106 klinisch Tuberkulösen 96 mal = 91 % positiv, bei 60 Kranken ohne nachweisbare Tbc. 26 mal = 33 % und bei 20 Gesunden 6 mal = 30 % positiv; sie schließen außer auf die Verwertbarkeit der Methode auch auf die Häufigkeit der latenten Tuberkulose wie sich dieselbe auch aus den Tuberkulinreaktionen ergiebt (BECK bei 2137 Tuberkulinprüfungen mit Ausschluss sicher Tuberkulöser 1154 = 54 % positive Reaktionen). Gegenüber den Bestätigungen durch MONGOUR & BUARD[321], BENDIX[322], ROTHAMEL[323] sind die ablehnenden Aeußerungen von DUBARD[324], C. FRÄNKEL und von BECK & RABINOWITSCH hervorzuheben; FRÄNKEL[325] fand bei 15 Tuberkulösen 5 mal ≐ 33 % positive Reaktion, bei 22 Nichttuberkulösen 5 = 22 %; BECK & RABINOWITSCH[326] untersuchten 73 Fälle; 39 Tuberkulöse geben 11 = 28 %, 34 Nichttuberkulöse 12 = 35 % positive Reaktionen. Die Autoren kommen zu dem Schlusse, dass die von ARLOING & P. COURMONT angegebene Agglutinationsfähigkeit des Blutserums für Tuberkulose nicht spezifisch ist. Ich ließ von den Herren EISENBERG & KELLER[327] außer klinischen Fällen auch das Blutserum von obduzierten Leichen untersuchen, da bei diesem Materiale die »latente Tuberkulose« wohl auf das höchste Minimum herabgedrückt sein müsste. Es ergab sich

60 klin. Fälle	17 Tuberk.	15 = 88 %	2 = 12,0 %
	52 Nichttuberk.	39 = 75 »	13 = 25 »
81 Sektionsfälle	28 Tuberk.	20 = 71,5 »	8 = 28,5 »
	50 Nichttuberk.	37 = 70,0 »	16 = 30 »

Die Resultate sind zu auffallend; in der 2. Gruppe ob tuberkulös oder nicht tuberkulös ca. 70 % positive und 30 % negative Reaktionen.

Daran ändern auch die neueren Zahlen CARRIÈRES[328] nichts, welcher bei 88 Fällen von Lungentuberkulose (darunter 10 Fälle von Miliartuberkulose und 8 Fälle galoppierender Schwindsucht) 51—58 positive Reaktionen fand, bei 40 klinisch Nichtuberkulösen 22 = 55 %; diese Zahlen berechtigen durchaus nicht der Reaktion eine Spezifizität zuzusprechen. Wie für die menschliche Tuberkulose so fanden BECK & RABINOWITSCH[329] entgegen COURMONT, dass die Reaktion auch bei der Perlsucht keine diagnostische Bedeutung besitzt, weil sie bei perlsüchtigen Tieren dieselbe Häufigkeit der Reaktion konstatierten wie bei nicht tuberkulösen. ROMBERG hält allerdings die Reaktion für spezifisch, nimmt als solche bereits eine bei 1 : 1 an, negiert aber

in Berücksichtigung des Versagens der Probe bei Fällen von nachweisbarer Tuberkulose (25 %) andererseits bei Vorhandensein minimaler Herde, jede diagnostische Verwendbarkeit der Reaktion. Es ist aber durchaus nicht erwiesen, dass die Reaktion spezifisch ist, im Gegenteil es erscheint höchst wahrscheinlich, dass die Agglutination des menschlichen Serums eine der normal vorkommenden, manchmal vielleicht pathologisch gesteigerten Mitagglutinationen ist. Bemerkenswert ist hierfür, dass Eisenberg & Keller in einem Falle von Icterus infolge von Cholelithiasis Agglutination der Arloingschen Kultur bei 1 : 500 fanden. Arloing & Courmont fanden ferner selbst, dass auch das Blutserum von Typhösen häufig ihre Tuberkelkultur agglutiniere und Ferran[330a] konstatierte dasselbe; er giebt ferner an, dass auch das Serum gegen Typhus immunisierter Tiere Kochsche Bazillen und umgekehrt das Immunserum bei letzterem auch Typhusbazillen agglutiniere; damit würde auch in Uebereinstimmung stehen, dass das Serum Neugeborener (Romberg[331], Ruiting[332]) unwirksam ist (wie beim Neugeborenen [Kraus] auch die beim Erwachsenen häufig vorhandene Coliagglutination fehlt), dass bei Tieren, selbst bei Pferden, die so selten an Tuberkulose erkranken, eine hohe Agglutinationsfähigkeit des Blutserums für Tuberkelbazillen vorkommt (nach Koch von 10 Pferden 8mal 1 : 25, 2mal 1 : 50); dieselbe Angabe macht de Gracia. M. Löb[333a] hebt diese Thatsache auch hervor, ebenso wie die überaus häufige Agglutinationskraft eines Serums bei der Verdünnung 1 : 5 und hält es für zweifelhaft, dass eine spezifische Agglutination hier vorliege. Es mag endlich noch angeführt sein, dass Fern. Arloing[333b] keinerlei sonstige (baktericide) Wirkung des agglutinierenden Serums gefunden hat, wohl aber Beziehungen zwischen der chemotaktischen Wirkung und der agglutinierenden (eine Spezifizität ist hierbei wohl ausgeschlossen). Auf 56° C erhitztes Serum (1 Stunde) soll keine Reaktion mehr geben (Thellung[333c]).

Wie bereits an einer anderen Stelle hervorgehoben, verhält es sich natürlich anders mit der Agglutinationskraft des Serums, welche nach Injektion von Tuberkulin aufzutreten pflegt; diese benützt Koch[18], der übrigens die Agglutination als diagnostischen Behelf verwirft, bei der Tuberkulinbehandlung als ein Zeichen für die fortschreitende Immunisierung, was von Rumpf & Guinard[334], Möller & Kayserling[335] bestätigt wird; erstere finden Schwinden der Agglutination bei Besserung und Heilung und gehen so weit, die Entlassung der Patienten aus der Heilstätte davon abhänig zu machen.

Die experimentellen Untersuchungen über die Agglutination bei den verschiedenen Arten von Tuberkelbazillen und säurefesten Bazillen sprechen, so weit solche bisher vorliegen, dafür, dass die Reaktion keine Trennung der verschiedenen Arten erlaube. Noch nicht publizierte Versuche, die Schwoner im serotherapeutischen Institute in Wien in der Frage durchgeführt hat, scheinen vielleicht doch eine auch durch die Agglutination zu erweisende Abtrennung der Tuberkelbazillengruppe von der der säurefesten Bazillen zu erlauben.

Rauschbrand, Bacillus des malignen Oedems (Vibrio septique).

Leclainche & Vallée[336] fanden am Serum gegen Rauschbrand immunisierter Tiere (Pferde, Ziegen) ein starkes Agglutinationsvermögen bei 1 : 3000; die Tiere waren mit intravenösen Injektionen lebender, 4—8tägiger Kulturen in Bouillon Martin immunisiert.

Dieselben Autoren fanden das Serum von gegen Vibrio septique auch mittelst intravenöser Injektionen von Bouillonkulturen immunisierten Tieren agglutinierend auf junge Bouillonkulturen in beträchtlichen Verdünnungen 1 : 15000 auch noch 1 : 30000.

Streptococcus.

Die Streptokokken werden wie andere Bakterien von normalem (Pferde-) Serum und Immunserum agglutiniert, doch konnten für pathologische Verhältnisse die älteren Untersuchungen von ACHARD[196], BENSAUDE l. c., VAN DE VELDE[337a], BORDET[337] keine Gesetzmäßigkeit finden, außer VAN DE VELDE[340], der angab, dass Immunserum nur den homologen Stamm und nicht andere agglutiniere, was MOSER (KRAUS[293]) bestätigen konnten. FR. MAYER[252] fand, dass durch die Agglutination die menschlichen Streptokokken sich in zwei Gruppen, die der Anginen und die der pyogenen Infektionen scheiden lassen, was insofern weitere Bestätigung fand, dass MOSER & PIRQUET[254] fanden, dass Streptokokken aus Scharlach, durch ein mit solchen Streptokokken hergestelltes Immunserum von Pferden, sei es mono- oder polyvalent, in der überaus größten Mehrzahl der Fälle spezifisch (in Verdünnungen von 1:1000, 1:4000) agglutiniert werden; ferner fanden DE WAELE & SUGG[388] in ausgedehnten Untersuchungen, dass die bei Variola konstant sich findenden Streptokokken vom Serum und anderen Flüssigkeiten der Kranken (Blaseninhalt, Ascitesflüssigkeit) und Rekonvaleszenten spezifisch und ausschließlich agglutiniert werden (Verdünnungen 1:400—1:800), nicht aber durch mit anderen Streptokokken hergestellte Immunsera (MARMOREK[339], ARONSON[24], DENYS[340], MOSER l. c.), wie auch MOSER das Serum von mit pyogenen Streptokokken immunisierten Pferden auf Scharlachstreptokokken unwirksam fand. ARONSON, NEUFELD[341] kommen dagegen zu dem Schlusse, dass alle Streptokokken von einem Serum beeinflusst werden können. NEUFELD, der auch das verschiedene Verhalten des Scharlachstreptokokken-Immunserums gegenüber Scarlatina und anderen Streptokokken bestätigte, bezieht die Unterschiede auf Virulenzunterschiede; Steigerung der Virulenz resp. auch Erhalten der Virulenz bei Streptokokken ist aber mit Tierpassage verbunden, von der es seit den Untersuchungen am MARMOREKschen Streptococcus (PETRUSCHKY u. a.) bekannt ist, dass dieselbe mit besonderer Anpassung ans betreffende Tier erfolgt. Analog scheinen sich die Agglutinationsverhältnisse zu verhalten, Mäusestreptokokken, Kaninchenstreptokokken verschiedener Herkunft verhalten sich dann demselben durch Mäusestreptokokken oder Kaninchenstreptokokken hergestellten Serum gleichmäßig; aber selbst frisch aus dem Menschen resp. der Leiche gezüchtete Streptokokken verhalten sich verschieden (MOSER, DE WAELE); es wäre eine einseitige Betrachtung, dieselben als avirulent zu betrachten. Demnach würden, da die Streptokokken des Menschen in manchen Tierkörpern eine Aenderung ihres Rezeptorenapparates erfahren, die Versuche ARONSONS und NEUFELDS nicht gegen die an menschlichen Streptokokken primär vorgefundenen Unterschiede (MEYER, MOSER, DE WAELE & SUGG) beweisen, im Gegenteil zur Annahme führen, dass auch diese Differenzen eventuell auch von durch die menschliche Erkrankung zustande gekommenen Aenderungen der Rezeptoren herrühren. Eine Serodiagnostik hätte auf diese mehrfachen, von Krankheit, Tierspecies ausgehenden, eventuell auch individuellen Beeinflussungen Rücksicht zu nehmen. SALGE & HOSENKNOPF[253] fanden, wie bereits einmal GRÜNBAUM[107a] (The Lancet, 1897, I.), bei Scharlach Agglutination des Blutserums auf Scharlachstreptokokken bis 1 : 500; MOSER & PIRQUET fanden dieselbe viel häufiger (5440) als bei Nichtskarlatinösen (1140).

Staphylococcus aureus.

Durch die Untersuchungen von W. KOLLE & R. OTTO[58] ist festgestellt, dass hochwertig-agglutinierendes künstliches Serum mit menschenpathogenen Staphylokokken hergestellt echte Staphylokokken in einer Verdünnung von 1 : 100, meist aber höher bis zu 1 : 1200 agglutiniert, während andere

Staphylokokken nicht beeinflusst werden, so dass ein solches Serum als Mittel zur Differenzierung der pathogenen und saprophytischen Kokkenarten dienen kann. KOLLE & OTTO verwendeten als menschenpathogene Stämme solche von Eiterungen, schweren Furunkeln u. s. w.; von NICOLAS & LESIEUR[342] existiert eine ältere Angabe über ein von einer Ziege hergestelltes Staphylokokkenserum, geringer Valenz allerdings, das von drei Staphylokokkenstämmen nur den einer Osteomyelitis agglutinierte, nicht aber den von einer Adenie und von einem spontan eingegangenen Meerschweinchen. Es wäre somit nicht ausgeschlossen, dass weitere Untersuchungen auch bei den Staphylokokken noch Unterschiede ergeben könnten. SILVESTRINI[343] fand in zwei Fällen menschlicher Staphylokokkeninfektion Agglutination des Serums auf die betreffenden Kokken. PRÖSCHER[344] bestätigt KOLLE & OTTO, indem sein Serum auch nur Staphylokokken aus Eiterungen agglutinierte, nicht solche aus der Luft, von der Haut, aus der Vaccinelymphe. Auch KLOPSTOCK und BOCKENHEIMER haben die Resultate von KOLLE & OTTO bestätigt.

Meningococcus intracellularis.

Nach JÄGERS[345] Untersuchungen besteht im künstlichen von Kaninchen gewonnenen Serum eine gemeinsame agglutinative Wirkung für die beiden von WEICHSELBAUM und von JÄGER aufgestellten Typen trotz ihrer kulturellen Abweichungen, die sich bei wechselseitiger Einwirkung zeigt; da diese Agglutination spezifisch ist nach der Höhe der wirksamen Verdünnungen (1 : 100—1 : 300), so wären nicht nur die beiden Typen als identisch zu betrachten, sondern ein derartiges Serum gestattet eine Identifizierung vorzunehmen, was für die rasche Bestimmung von aus der Nase stammenden Meningokokken (Microc. catarrhalis) in epidemiologischer Beziehung von Bedeutung ist; ein solcher Stamm (PLAGGE, Darmstadt) verhielt sich auch identisch. ALBRECHT & GHON (dieses Handbuch, Bd. II, S. 272) hatten auch spezifische Agglutinine gefunden.

Pneumococcus.

Außer den angeführten Autoren haben nach dem Bekanntwerden der Agglutination BESANÇON & GRIFFON[346], HUBER[347], NEUFELD[25] und JEHLE[348] dieselbe studiert, nicht nur am Serum immunisierter Tiere, sondern auch bei Pneumoniekranken. Wie BESANÇON & GRIFFON es gefunden, so konstatierten auch die andern Autoren das konstante Vorkommen derselben gegen die Zeit der Krise, manchmal, auch schon am 3. und 4. Tag, bei Kindern schon mit Beginn; sie erreicht keine namhafte Höhe, 1 : 50 ist nach NEUFELD[25] bereits ein hoher Wert, verschwindet auch bald wieder, nach JEHLE bei Kindern bereits 4 Tage nach der Krise, nach HUBER in circa 10 Tagen. JEHLE fand relativ hohe Werte 1 : 160, bei 1 : 320 Spuren. Die Reaktion hätte sonach bei ihrem konstanten Vorkommen für Pneumokokkeninfektionen eine ausgesprochene diagnostische Bedeutung; avirulente Stämme werden nicht agglutiniert (NEUFELD).

Micrococcus Melitensis (Maltafieber).

M. WRIGHT[349] fand zuerst bei Soldaten, die teils Maltafieber überstanden hatten, teils noch daran litten, eine beträchtliche und spezifische Agglutinationskraft ihres Blutserums auf den Micrococcus Melitensis Bruce; die Agglutinationskraft schwankt zwischen 1 : 100 und 1 : 1000 und darüber; das Serum reagiert nicht namhaft auf Typhusbazillen und andere pathogene Bakterien (WRIGHT, KRETZ[350]), erlaubt daher die Differentialdiagnose und die Diagnose (WRIGHT & SEMPLE, BRYANT[352], DURHAM[351]) dieser sonst an positiven diagnostischen Merkmalen armen Krankheit, wodurch die Diagnose und damit

auch die Kenntnis einer viel weiteren Verbreitung der Krankheit als auf die Mittelmeergegenden ermöglicht wurde, so WRIGHT & SMITH[349] für Indien, von MUSSER & SAILLER[353] für die westindischen Inseln, von KINGOUM[354] auch von der Karaibischen Küste; so wurde die Krankheit bei den amerikanischen Soldaten auf Manila konstatiert (STRONG & MUSGRAVE[353a], CURRY).

Von KRETZ wurde ein Fall in Wien konstatiert bei einem Arzt, der sich in Ajaccio aufgehalten hatte und schwerfiebernd zurückgekehrt war. Agglutination wurde ferner konstatiert von NEUSSER[355] (bei einem jahrelang verlaufenden Falle), BRUNNER[356], ALDRIDGE[357], ZAMMIT[357a], FITZGERALD & EWART[357b].

Die jüngsten Untersuchungen von KONRICH[358] bestätigen die Spezifizität des künstlichen Immunserums, gleichzeitig aber auch das Vorkommnis hoher Agglutininwerte im menschlichen Serum, 1 : 200, auch einmal 1 : 500. KRETZ hatte seiner Zeit bei Untersuchungen von circa 30 Menschensera nur Werte von 1 : 15 bis höchstens 1 : 30 gefunden, ebenso NEUSSER. Die Forderung KONRICHS, dass bei nicht sehr hohen Agglutinationswerten nur aus einem Wechsel der Agglutinationshöhe bei mehrmaliger Untersuchung die Diagnose auf »Maltafieber« gestellt werden könne, hat durch seine Befunde Berechtigung und wird sich gegebenenfalls auch leicht erfüllen lassen, da starke Schwankungen der Agglutinationshöhe gerade bei dieser Krankheit bekannt sind (BIRD & LAMB[115]).

Vibrio cholerae asiat.

PFEIFFER, KOLLE[2a] und VAGEDES[163] haben bereits festgestellt, dass auch die Agglutinine des künstlichen Choleraimmunserums in höheren Verdünnungen höchst spezifisch sind, so dass es immer gelingt, die echten Choleravibrionen eindeutig zu differenzieren; die Angaben von GRUBER & DURHAM[1], dass Vibrio Berolinensis und Choleravibrio gleichmäßig und wechselseitig agglutiniert werden, wurden am Internistenkongress 1896 von PFEIFFER[42] bereits dahin aufgeklärt, dass dieser Stamm Vibrio Berolinensis wohl ein echter Cholerastamm ist. PRAUSSNITZ[359] konnte ebenfalls aus der großen Zahl der in Hamburg gesammelten Vibrionen in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der früheren Untersuchungen, die für eine Anzahl dem Choleravibrio ganz analoge Eigenschaften ergeben hatten, dieselben Stämme auch durch die Agglutination als echte Choleravibrionen identifizieren. Die Cholera in Aegypten gab neuerdings Gelegenheit, die Frage zu studieren, die dadurch für die bakteriologische Diagnose so außerordentlich bedeutungsvoll geworden ist, dass das Anreicherungsverfahren auch andere Vibrionen zu reichlicher Vermehrung bringt, die (aus Wässern? stammend) früher nicht zur Bedeutung kamen. KOLLE & GOTSCHLICH[211] konstatierten denn auch, dass sämtliche Cholerakulturen, die von einem echten Choleraserum agglutiniert wurden, sich immer auch einem anderen echten Choleraserum gegenüber gleich verhalten, dass sie nie vom Serum eines choleraähnlichen Vibrios oder umgekehrt choleraähnliche Vibrionen von den spezifischen Verdünnungen eines echten Choleraserums agglutiniert werden. Die ausgedehnten auf über 1000 Agglutinationsversuche sich erstreckenden Versuche KOLLES und seiner Mitarbeiter HETSCH, LENTZ und OTTO bildeten die Grundlage, dass die Methode vom Kgl. Preuß. Ministerium für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle vorgeschrieben worden ist. In der von R. KOCH, M. KIRCHNER & KOLLE verfassten Anleitung hierzu ist die Probe im hängenden Tropfen und die quantitative Bestimmung im Reagenzglase (vergl. Kap. III) als zulässig angegeben. Bei einem Pferdeimmunserum vom Titer 1 : 10000 sind die Dosen für die orientierende Agglutinationsprobe mit 1 : 2000 und 1 : 3000 angegeben, bei welcher Konzentration auch schwer agglutinable, sehr virulente Kulturen in kurzer Zeit agglutiniert werden. Die im Serum eventuell vorkommenden Nebenagglutinine (HETSCH & LENTZ[60])

kommen wegen ihrer geringen Höhe bei dieser Verdünnung nicht mehr in Frage. Wegen Agglutinoïdbildung wird das Serum trocken konserviert.

Bezüglich der Agglutination durch Blutserum der Kranken oder Rekonvaleszenten liegen nur die älteren Beobachtungen von ACHARD & BENSAUDE vor, nach welchen bereits am 3. und 4. Tag der Erkrankung Agglutinine nachzuweisen wären; sie untersuchten bei einer Konzentration von 1 : 20, bei welcher PFEIFFER & KOLLE[2] auch von Normalseris Agglutination auf Choleravibrionen gesehen haben. Die Kontrollen ACHARD & BENSAUDES[360] fielen negativ aus (an 30 Personen: 10 Gesunden und Kranken verschiedener Art), bei einem Rekonvaleszenten fand sich nach 7 Monaten noch eine Agglutinationskraft von 1:100—1:120 analog wie bei den experimentellen Impfungen am Menschen.

Unter den choleraähnlichen Vibrionen hat PRAUSSNITZ, der das riesige Material von 165 Stämmen verarbeitete, auf Grund der Agglutinationsverhältnisse 11 Gruppen aufgestellt.

Von anderen die menschliche Pathologie noch angehenden Bakterien wäre der B. icteroides (SANARELLI) zu nennen, welcher mit dem Gelbfieber in Beziehung gebracht wurde. WALTER REED & JAMES CARROLE[361] zeigten, dass, wie er bei Schweinen Darmdiphtherie erzeugt, auch das Serum immunisierter Tiere mit dem von mit Hogcholera immunisierten Tieren bemerkenswerte gegenseitige Reaktion giebt.

Für Hochcholera hatte DAWSON[362] bereits die Agglutination des Blutserums von kranken Schweinen gezeigt und liegen jetzt mehrfache experimentelle Untersuchungen vor, von deren Resultaten zu bemerken ist, dass die Agglutinabilität durch ein Serum durchaus nicht allen Stämmen zukommt, sondern sehr wechselbar ist, ähnlich wie bei B. coli.

Hefe.

BISSERIE[363] versuchte durch die Agglutination Unterschiede zwischen der Bierhefe und Weinhefe zu finden, doch agglutinierte Kaninchenserum beide Arten reziprok in derselben Verdünnung 1:200. Dieselben negativen Resultate ergeben sich MALVOZ[365] für eine Wein- und eine Bierhefe, sowie für einige pathogene Hefen und A. SCHULZE[367] bezüglich obergäriger und untergäriger Getreide- und Kartoffelhefen. MALVOZ bemerkte leichtere Agglutination bei den Gärungshefen durch ihre Sera gegenüber den pathogenen Hefen. HEDON[366] fand die Hefe-Immunsera nur in stärkerer Konzentration wirksam, wogegen das Serum von BISSERIE bei 1:200 agglutinierte; MALVOZ erzielte durch Immunisierung von 3 Monate der Autolyse unterworfener Weinhefe ein agglutinierendes Serum 1:80. Dabei zeigte sich, dass auch die digerierten Hefezellen, ebenso wie mit eau de Javelle behandelte agglutiniert werden.

BROUHA[368] hat das Serum von Krebskranken auf Agglutination gegenüber der als Ursache solcher Neubildungen in Anspruch genommene Hefen (CURTIS, SANFELICE, PLIMMER) mit negativem Erfolge geprüft. SANFELICE findet darin keinen Einwand, denn er konnte im Serum seiner Versuchstiere auch keine Agglutinine wohl aber sensibilisierende Substanzen nachweisen.

Litteratur.

[1] M. GRUBER & H. DURHAM, Theorie der aktiven u. passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Münch. med. Woch., 1896, Nr. 9. — M. GRUBER, Ueber aktive u. passive Immunität gegen Typhus u. Cholera. Verhdlgen. des 14. Kongr. f. innere Medizin 1896, S. 207. — DURHAM, ebd. und Proceedings of the Royal Society, London, XI. 1896, vol. 59. — [2] R. PFEIFFER, kritische Bemerkungen zu Grubers Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Deutsche med. Woch., 1896, S. 232. — [2a] R. PFEIFFER & W. KOLLE, Weitere Untersuchungen über die

spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und Reagenzglase. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896, S. 129ff. — [3] Dieudonné, Schutzimpfung u. Serotherapie, Leipzig, 1900. — Ders., Experimentelle u. kritische Beiträge zur Kenntnis d. agglutinierenden Stoffe d. Immunsera. Habilitationsschrift Würzburg 1898. — [4] Stern & Korte, Nachweis der baktericiden Reaktion im Blute von Typhuskranken. Deutsche med. Woch., 1904, S. 213. — [5] F. Mesnil, Action du sérum préventif contre le rouget des porcs. Ann. Pasteur, 1898, Nr. 8. — [6] Géorghiewsky, Du mechanisme de l'immunité vis à vis du bac. pyocyanique. Ibid., t. 13, p. 298. — [7] Pane, Ueber die Heilkraft des aus verschiedenen Tieren gewonnenen antipneumonischen Serums. Centralbl. f. Bakt., 1897 29. V. — [8] Trumpp, Das Phänomen der Agglutination u. seine Bezieh. zur Immunität. Arch. f. Hyg., 1898, Bd. 33, H. 1—2. — [9] Gengou, Étude sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le charbon. Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 642. — [10] Förster, Quantitative Untersuchungen über die agglutinierende und baktericide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken und Rekonvaleszenten. Ztschr. f. Hyg., Bd. 24. — [11] A. Wassermann, Ueber Agglutination und Präcipitation. Ebd., Bd. 42, S. 267. — [12] Widal & Sicard, Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. Ann. Pasteur, 1897, p. 392. — [13] J. Widal, Sur les propriétés agglutinantes et bactericides du sérum des convalescents de fièvre typhoide. Sém. med., 1896, Nr. 51. — [14] Paul Courmont, Séroprognostic de la fièvre typhoide Paris 1897. — [15] Goldberg, Die Agglutionsreaktion bei Infektion verschiedenen Grades. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, S. 605. — [16] Trousaint, La réaction de Widal et le pronostic de la fièvre typhoide. Soc. de biol., 7./II. 1903. — [17] Deutsch, Die Serodiagnostik des Typhus etc. Gesellschaft der Aerzte, Budapest 20. II. 1897. Centralbl. d. med. Wiss., 1903, Nr. 23. — [18] R. Koch, Ueber Agglutination von Tuberkelbacillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Woch., 1901. — [19] Achard, Soc. méd. des hôpit., 9. Octobre 1896. — [20] Levy, Ein Beitrag zur Immunisierung m. Typhusbaz. u. Typhusimmunität. Wien. klin. Woch., 1897, Nr. 33. — [21] Evans Laming, The variations in bactericidal value of the serum of patients convalescent from the typhoid fever etc. Journ. of Path. and Bact. 1903. — [22] Jürgens, Beobachtungen über die Widalsche Reaktion und die Mitagglutination von Typhoidbazillen. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 13. — [23] Widal & Sicard, La mensuration du pouvoir agglutinant chez les typhiques. Soc. de Biol. 1897, p. 186. — [24] Aronson, Weitere Untersuchungen über Streptokokken. Deutsche med. Woch., 9. VI. 1903. — [25] Neufeld, Ueber die Agglutination d. Pneumokokken. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 54. — [26] Fischer, Zur Aetiologie der Fleischvergiftungen. Ebd., 1902, Bd. 39, 447. — [27] Aldo Castellani, Ueber das Verhältnis der Agglutinine zu den Schutzkörpern. Ebd., 1901, Bd. 37, S. 381. — [28] Löwit & Schwarz, Ueber Baktericidie u. Agglutination im Normalblute. Ztschr. f. Heilk., 1903, Bd. 24, H. 8. — [29] Mertens, Beitr. zur Immunitätsfrage. Deutsche med. Woch., 1901, S. 381. — [30] Landsteiner, Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, S. 546. — [31] F. Kasten, Ueber die Bildung von spezifischen Antikörpern nach kutaner Infektion. Deutsche med. Woch., 1903, S. 637. — [32] Fränkel & Otto, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserum. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 39. — [33] Widal & Nobécourt, Dissociation de la propriété immunisante et de la propriété agglutinante. Soc. de Biol. 1897, p. 842. — [34] Brieger & Schütze, Ueber die Darstellung einer spezifisch wirkenden Substanz aus Typhusbacterien. Deutsche med. Woch., 1902, S. 477 u. 478. — [35] Brieger & Mayer, Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen d. Bakterien, Deutsche med. Woch., 1903, S. 309. — [36] M. Gruber, Referat am XVI. internationalen Kongress f. Hygiene, Brüssel, 1903, I. Sektion. — [37] Besredka, Étude de l'immunité dans l'infection typhique expérimentale. Ann. Pasteur, 1901, t. 15. — [38] Metschnikoff, L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901; deutsche Uebersetzung 1902, Jena. — [39] O. Gengou, Recherches sur l'agglutination dans le charbon et les relations entre les divers propriétés du sérum. Arch. internat. de pharmacol. et de thérapie. 1899, VI, p. 289. — [40] L. Vernay, Contributo allo studio delle stimuline. Rif. med., 3. giugno 1903. — [41] Salimbeni, Recherches sur l'immunité, I. Sur l'agglutination. Ann. Pasteur, 1897, p. 277. — [42] R. Pfeiffer, Referat vom XVI. internationalen hygien. Kongresse in Brüssel 1903. — [43] O. Bail, Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Prag. med. Woch., 1901, Nr. 7 u. 12. — Ders., Versuche über Typhusagglutinine und Präcipitine, Arch. f. Hyg., Bd. 42, S. 307. — [44] Sawtschenko, Contribution à l'étude de l'immunité. Ann. Pasteur, 1897. — Sawtschenko & Melkich, Immunité contre la fièvre recurrente. Ibid., t. 15, 1901, S. 497. — [45] Malvoz, Sur la présence d'agglutinines spécifiques dans les cultures microbiennes. Ibid. t. 13, 1899, p. 630. — [46] Emmerich

& Löw, Bakteriolyt. Enzyme als Ursachen der erworbenen Immunität. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 31. — Dies., Münch. med. Woch., 1899, Nr. 47 und Centralbl. f. Bakt., Nr. 29. — [46a] Klimoff, Zur Frage der Immunstoffe des Organismus. Ztschr. f. Hyg., Bd. 37. — [47] R. Kraus & L. Löw, Ueber Agglutination. K. k. Ges. d. Aerzte in Wien, 27. I. 1899, Wien. klin. Woch., 1899, Nr. 5. — [48] H. Durham, Observations on Micrococcus melitensis. Journ. of path. and bact., 1898, V, p. 378. — Ders., The agglutinat. or sedimenting properties of Sera and their relation to immunity. Lancet, 1898, vol. 2, p. 446. — — [49] M. Gruber, Z. Theorie d. Agglut. Münch. med. Woch. 1899. — [50] C. Sternberg, Z. Verwertbark. d. Agglut. f. d. Diagn. der Typhusbaz. Z. f. Hyg., Bd. 34. — [51] M. H. Vincent, Sur les aptitudes pathogènes des microbes saprophytes, Ann. Pasteur, 1898, p. 785. — [52] A. Posselt & R. v. Sagasser, Ueber Beeinflussung der Agglutinine durch spezif. Absorptionen etc. Wien. klin. Woch., 1903, Nr. 24. — [53] Mann, Beiträge z. Frage der spezif. Wirkung der Immunsera. Arch. f. Hyg., 1899, Bd. 34. — [54] Ostrianine, Sur les propriétés bactericides du sérum sanguin pendant les maladies. Ann. Pasteur, t. 15, 1901, p. 266. — [55] P. Müller, Zur Theorie der antibakteriellen Immunität Centralbl. f. Bact., Bd. 34, S. 700. — [56] Nicolle & Trenel, Recherches sur le phénomène de l'agglutination, Ann. Pasteur, 1902, t. 16, p. 562. — [57] Grünbaum, Preliminary note on the use of the agglutinative action etc. Lancet 1896, vol. 2, 19. IX. — Ders., On the agglutinative action of human Serum etc. Ibid. Nr. 25. — Ders., Ueber den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschl. Serum f. die Diagnose d. Abdominaltyphus. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 13. — [58] Kolle & Otto, Die Differenzierung der Staphylococcen mittels der Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, S. 369. — [59] Kolle, Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., 1903, Bd. 11. — [60] Hetsch & Lentz, Beitrag zur Frage nach der Spezifizität der im Serum des normalen u. choleraimmunisierten Pferdes enthaltenen Agglutinine. Festschrift zu Ehren Kochs 1904, S. 17. — [61] Lambotte & Maréchal, L'agglutination du bac. charboneux par le sang humain normal. — [62] O. Lentz, Weitere Beiträge zur Differenzierung des Shigaschen und des Flexnerschen Bacillus. Ztschr. f. Hyg., Bd. 43, S. 480. — [63] Köhler & Scheffler, Die Agglutination von Fäkalbakterien bei Typhus abdominalis durch das Blutserum. Münch. med. Woch., 1900, Nr. 22 u. 23. — [64] Jatta, Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusb. u. d. Mikroorganismen der Coligruppe. Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 33. — [65] G. Müller, Dissert. Bern 1901. — [66] Pfaundler, Zur Serodiagnostik im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 50, S. 295. — [67] Kassel & Mann, Lehre von der Gruber-Widalschen Serumdiagnose des Typhus. Münch. med. Woch., 1899, Nr. 18. — [68] Steinberg, Ueber Agglutination v. Typhusbazillen durch das Blutserum Ikterischer. Münch. med. Woch., 1904. — [69] Ribbert, Lehrb. d. allgem. Pathol. u. s. w. Leipzig 1901. — [70] Rogosiniki, Bull. de l'Academie des sciences de Cracovia, 1902. — [71] Wrzosek, Recherches sur les voies de passage des microbes du tube digestif etc. Ibid., Nov. 1903. — [71a] Halban, Ann. Pasteur, 1898. — [72] Bordet, Méchanisme de l'Agglutination (Fußnote). Ibid., 1899. — [73] Eisenberg & Volk, Untersuchungen über die Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 46, S. 155. — [74] A. Rodet, Sur l'agglutinine des sérums normaux. Quelques particularités des pouvoir agglutinatif et précipitant etc. Soc. de biol., 1903, p. 1628. — [75] P. E. Pick, Zur Kenntnis der Immunkörper. III. Mitt. Hofmeisters Beiträge, 1902, Bd. I. — [76] R. Kraus, Ueber ein akut wirkendes Bakteriohämolysin. C. f. Bakt., 1903, Bd. 34, — [77] W. Hoffmann, Ueb. d. Auftret. v. Agglutinin. b. cut. Injekt. Hyg. Rdsch., 1903, S. 114. — [77a] Nobécourt, & Bigart, Des propriétés agglutinatives comparées du serum sanguin et des serosités pour le Bacille d'Eberth au cours des infections etc. Soc. de biol., 2. II. 1901. — [78] C. Stäubli, Ueber die Bildung der Typhusagglutinine etc. Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Bd. 36, Nr. 2. — [78a] Shiga, Ueb. akt. Immunis. v. Menschen gegen Typhusb. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 4. — [79] Obermayer & Pick, Ueber den Begriff der Art und Zustandsspezifizität (originäre und konstitutive Gruppierung) und die Beeinflussung der chemischen Eigenart des Tierkörpers. Wien. klin. Woch., 1904, 10. III. — [80] Pfeiffer & Kolle, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 46. — [81] Wright & Semple, Remarks on vaccination against typhoid fever. Brit. med. journ., 30. I. 1897. — [82] Chantemesse & Ramond, Fièvre typhoïde expérimentale. Soc. de biol. 1897, p. 719. — [83] P. Remlinger, Fièvre typhoïde expérimentale par contamination alimentaire. Ibid. et Annales Pasteur, t. 11, p. 55. — [84] J. Rehns, L'absorption des toxines, Agglutinines etc. injectés au niveau des voies respiratoires. Soc. de biol., 22. VI. 1901. — [85] d'Espine & Mallet, Note sur la serodiagnostic de la fièvre typhoïde. Revue méd. de la Suisse romande, 1898, Nr. 3. — [86] Mac Crae, Agglu-

tination obtained by intraperitoneal insertion of celloidin capsules. Journ. of exper. med., vol. 5. — [87] J. Rehns, L'agglutinabilité du bac. typhique; mesure de son pouvoir agglutinogène. Soc. de biol., 21. XII. 1901, p. 1143. — [88] P. Klinger, Beitrag zum v. Drigalski-Conradischen Verfahren des Tyb. Nachweises und zur Identifizierung typhusverdächtiger Bazillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 542. — [89] R. Pfeiffer, Ueber Virulenz. Festschrift zu Ehren Kochs 1904. — [90] K. k. Gesellschaft d. Aerzte in Wien. — [91] Widal & Sicard, Pouvoir agglutinatif des animaux au sang froid. Soc. de biol., 27. XI. 1897. — [92] Chantemesse, Widal cit. aus Bensaude, Phénomène de l'agglutination. Paris 1897, S. 42. — [93] Defalle, Recherches sur le rôle de l'enveloppe des microbes dans l'aglutination. Ann. Pasteur 1902, p. 756. — [94] E. Levy & H. Bruns, Beiträge zur Lehre der Agglutination. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 23. — [95] G. Winterberg, Untersuchungen über das Typhusagglutinin etc. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32. — [96] Valagussa, Ricerche di technica serodiagnostica nelle fiebre tifoide. Ann. d'igiene speriment., 1900, vol. 10. — [97] A. Orlowski, Studien über biologische u. pathogene Eigenschaften des Bact. coli. Diss. St. Petersburg 1897. Ref. in Baumgartens Jahresb., 1897, S. 402. — [98] P. E. Pick, II. Mitt. Hofmeisters Beiträge, 1901, Bd. 1. — [98a] Neisser & Shiga, Ueber freie Rezept. von Typhus u. Dysenteriebac. etc. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 4. — [99] A. Rodet & Lagrifoul, Soc. de biol., 1903, p. 1626. — Dies., La propriété agglutinative du sérum des animaux immunisés a l'égard du bacille d'Eberth etc. Journ. de phys. et path. gén., 1902. — [100] Levaditi, L'action des sels sur l'organisme au point de vue de la genèse des propriétés agglutinatives. Soc. de biol., 1899, p. 757. — [101] Fodor & Rigler, Das Blut mit Typhusbac. infizierter Tiere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 930. — [102] Deutsch, Contribution a l'étude de l'origine des anticorps typhiques. Ann. Pasteur, 1899, p. 689. — [103] Jatta, Experimentelle Untersuchungen üb. die Agglutination des Typhusbac. u. d. Mikroorganismen der Coligruppe. Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 33. — [104] van Emden, Ueber die Bildungsstätte der agglutin. Substanz bei der Infektion mit Bact. aërogenes. Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, S. 19. — [105] Jörgensen & T. Madsen, The fate of typhoid and Cholera agglutinins during active and passive Immunisation. Festskrift, edited by Salomonsen, Kopenhagen 1902. — [106] E. Levin, Coli agglutinins and their course of formation. Ibid. — [107] Weinberg, Séroreaction chez les anciens typhiques. Soc. de biol., 1897, p. 905. — [107a] Grünbaum, Blood and the identification of bacterial species. Science progress, 1897, vol. 1, Nr. 5. — [108] Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., 1901, Bd. 8. — [109] Kraus & Joachim, Zur Frage der passiven Immunisierung. Wien. klin. Woch., 1903, Nr. 50. — [110] Stern, Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Woch., 1897, S. 225. — [111] Kreissel, Klinische Erfahrungen über die Gruber-Widalsche Reaktion. Wien. klin. Woch., 1904, Nr. 5. — [112] P. Courmont, Courbes agglutinantes chez les typhiques. Revue de méd., 1900, t. 20, p. 317—339 et 483. — [113] Pamart, A propos des courbes de séroreaction dans la typhoid. Soc. de biol., 1899, p. 121. — [114] Vedder & Duval, The etiology of acute Dysentery. Journ. of experim. Medicine in the United states, 1902, vol. 6. — [115] Bird & Lamb, Mediterranean or Malta fever. Lancet, 1899, 2. IX. — [116] Achard & Bensaude, Sur la presence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et dans les divers liquides de l'organisme. Académ. des sciences, 28. IX. 1896. — [117] P. Courmont, Répartition, formation et destruction de la substance agglutinante. Sem. méd., 1897, p. 105. — [118] J. Levy & Giseler, Untersuchungen üb. Typhusserum. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 50 u. 51, S. 1435, 1474. — [119] P. Courmont, Sérodiagnostic des épanchements tuberculeux des sereuses. Congrès de la Tuberculose, Paris, 1898. — [120] Ménétrier, Fièvre typhoide compliquée de pleuresie. B. et m. de la soc. méd. des hôp., 1896, p. 850. — [121] Courmont, Disparition in vitro du pouvoir agglutinant des humeurs des typhiques. Soc. de biol., 27. III. 1897. — [122] A. Hofmann, Die Serodiagnostik d. Typh. abdom. Centralbl. f. inn. Med., 1897, Nr. 20. — [123] Urban, Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus etc. Wien. med. Woch., 1897, Nr. 32—35. — [124] Achard & Lannelongue, Sur le passage de la propriété agglutinante à travers la placenta. Soc. de biol., 1897, p. 255. — [125] Dieudonné, Die Vererbung der Agglutinine bei cholera-immunisierten Meerschweinchen. Würzburg, Festschrift der phys.-med. Gesellsch., 1899. — [126] Remlinger, Contribution expérimentale a l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité etc. Annal. Pasteur, 1899, t. 13. — [127] Jurewitsch, Ueber den vererbten und intrauterinen Uebergang der agglut. Eigenschaften des Blutes und die Bildung der Agglutinine im Körper der Embryonen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, p. 76. — [128] Étienne, Formation autonome des substances agglutinantes par l'organisme fœtal au cours d'une fièvre typhoide maternelle. Soc. de biol., 1899, p. 860. — [129] Jehle, Ueber

die Agglutinationskraft und den Bakterienbefund in Föten typhuskranker Mütter. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 20, p. 525. — [130] Charrière & Appert, Recherche de la réaction agglutinante dans les humeurs d'un embryon etc. Soc. de biol., 7. XI. 1896, et Presse méd., nov. 1896. — [131] Stengel, New-York med. Journ., 1898, p. 338. — [132] Kirton, Med. Suppl. to Metrop. Asyl Boards Rep., 1897, p. 198. — [133] Stähelin, Ueber die Widalsche Serumdiagnose des Typhus abdom. Correspdzbl. f. Schweizer Aerzte, 1898, Nr. 6 u. 7. — [134] H. Shaw, Batty Lancet, 1897, t. 2, p. 539. — [135] Bolton, The significance of the typhoid serum reaction in the offspring of patients suffering from enteric fever. Journ. of pathol., 1901, vol. 7, p. 137. — [136] Mossé & Daunic, Séroreaction chez l'enfant d'une femme atteinte de dothiéntenteric. Soc. de biol., 1897, p. 238. — [137] Mahrt, Ueber den Uebergang der Typhusagglutinine von der Mutter auf das Kind. Centralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten, 1901, Bd. 2, H. 1. — [138] Chamberlent & St. Philippe, Fièvre typhoide, accouchement prématuré—propriété agglutinative du sang chez la mère et chez l'enfant. Soc. gyn. et obst. de Bordeaux, 10. XI. 1896. — [139] Griffith, Fetal typhoid fever and the Widalreaction. Med. News Phil., 1897, Nr. 20. — [140] Scholtz, Beiträge zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus, Hyg. Rundschau, 1898, S. 423. — [141] Zängerle, Agglutinierende Fähigkeit des Blutes bei einem gesund. Kind einer typhuskranken Mutter. Münch. med. Woch., 1900, Nr. 26. — [142] Lagrifoul & Pagès, Sur le passage de l'agglutinine de la mère au foetus dans les cas de tuberculose maternelle. Soc. de biol., 25. VII. 1903. — [143] Halban & Landsteiner, Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Serums u. s. w. K. k. Ges. d. Aerzte in Wien. Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 51. — [144] Widal & Sicard, Soc. méd. des hôp., 1896, p. 655 et 15. I. 1897. — [145] Bormans, Della azione agglutinativa dell' urina dei tifosi etc. Riforma med., 1896, vol. 4. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23. — [146] Beiser, Zur Agglutination der Typhusbazillen durch den Harn Typhuskranker. — [147] Stäubli, Experiment. Untersuchungen über die Ausscheidung der Typhusagglutinine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Nr. 5. — [148] Chrains & Wenhardt, cit. bei Anjetzky & Wenhardt, Beiträge zur Agglutination des Pestbacillus. Berl. klin. Woch., 1902, S. 748. — [149] Köhler, Münch. med. Woch., 1903. — [150] Cantanni, Ueber die agglutinative Eigenschaft der Galle. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 33, S. 731. — [151] Achard & Bensaude, Fièvre typhoide chez une nourrive. Bull. de la soc. méd. des hôp., Paris, 31. VII 1896. — [152] Thiercelin & Lenoble, Action agglutinante du lait d'une typhique etc. Presse méd., 1896, p. 374. — [153] R. Kraus (1896), Ueber Ausscheidung von Antikörpern in der Milch. K. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien, 4. XII, 1896. Wiener klin. Woch., 1896, 16. XII. — Ueber Antikörper in der Milch. Centralbl. f. Bakt,, Bd. 21, Nr. 15/16. — [154] Rodella, Experimenteller Beitrag zur Serumreaktion bei Proteus vulgaris. Ebd., 1900, Bd. 27, S. 583. — [155] Castaigne, Transmission par l'allaitement etc. Soc. de biol., 13. XI. 1897. — [156] P. Courmont & Cade, Transmission de la substance agglutinante par l'allaitement. Soc. de biol., 1899, p. 619. — [157] Schuhmacher, Uebergang der Agglutinine auf den Fötus. Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 323. — [158] Landouzy & Griffon, Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant etc. Soc. de biol., 1897, p. 950. — [159] Paltauf, K. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien, 28. V. 1897. — [160] Rath, Ueber den Einfluss der blutbildenden Organe auf die Entstehung der Agglutinine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25. — [161] Figari, Antitoxine und Agglutinine im Blute immunisierter Tiere. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 7. — [162] Durham, Note on the diagnostic value of the serum of typhoid fever patients. The Lancet. — [163] Pfeiffer & Vagedes, Beitrag zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe des spezifischen Choleraantikörpers. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 19. — [164] Kolle, I. Bd. d. Handbuches, S. 288. — [165] Gilbert & Fournier, Contribution à l'étude de la psittacose. Soc. de biol., 19. XII. 1896. — [166] Achard & Bensaude, Sur l'agglutination des divers échantillons du bacille d'Ebert et des bacilles paratyphiques. Soc. de biol., 21. XI. 1896. — [167] Widal & Sicard, Sur les affections paratyphoïdiques et le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 1896. — Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. Soc. de biol., 28. XI. 1896. — [168] Nicolle, Une epidémie de psittacose, janv. 1899. — [169] Bensaude, Le phénomène de l'agglutination. Paris 1897. — [170] Durham, On the serumdiagnosis of typhoid fever with especial reference to the bacillus of Gaertner and its allies. The Lancet, 15. I. 1898. — [171] Smith & S. Tennant, A study of the epidemie of typhoid fever in Belfast. Brit. med. Journ., 1898, vol. 1. — [172] Klein, The source of the germicidal element in bloodserum. Ref. Baumg. Jahrb., Bd. 13, 359. — [173a] van de Velde, Essai d'agglutination vis à vis de 25 variétés de colibacilles authentiques etc. Bull. de l'Acad. Royale de méd. de Belgique, avril 1897. — [173b] Ders., Pouvoir agglutinant d'un sérum de cheval

vacciné contre la fièvre typhoide. Compt. rend. de la soc. de biol., 1897, Nr. 30. — [173c] Ders., Valeur de l'agglutination etc. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 481. — [174] DURHAM, Journ. of path. and bact., 1897. — [174a] LESAGE, Serumdiagnose der Kinderdiarrhöen. Soc. de biol., 16. X. 1897. — [175] FRÄNKEL, Ueb. den Wert der Widalschen Probe zur Erkennung des Typhus abdom. D. med. Woch., 1897, Nr. 3. — [175a] CHANTEMESSE, Sem. méd., 1897, p. 303. — [176] USTVEDT, Untersuchung. üb. Widals Reaktion, Verhandl. d. 2. nordd. Kongresses f. inn. Med. Baumg. Jahresb., Bd. 14, S. 342. — [177] BECO, Recherches sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Bull. de l'Acad. Royale de méd. de Belgique, 1896, Nr. 11. — [178] P. COURMONT, Du sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. de biol., 1896, p. 819; Sem. méd., 1896. — [179] CHRISTOPHERS, Normal serum in relation to the diagnosis of the typhoide bacillus. Brit. med. Journ., 16. II. 1897. — [180] A. RODET, Sur l'agglutination du bacille d'Eberth et du B. coli. 3. mémoire. Journ. de physiol. et path. gén., 1901, t. 3, p. 115—628. Idem, 4. mémoire. Ibid., p. 629—643 et Soc. de biol., 15. II. 1902. — [181] ZIEMKE, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 15. — [182] TARCHETTI, Contributo allo studio della serodiagnosi nell' infezione tifoide. Gazz. d'osped., 6. XI. 1898. — [183] BRANCATI, La serodiagnosi della febre tifoide. Gazz. degli ospedali, 12. XI. 1899. — [184] VAN DE VELDE, Études sur les cas négatifs obtenus par la méthode de Widal dans le diagnostic de la fièvre typhoide. Acad. de méd. de Bruxelles, 27. III. 1897. — [185] MILLS, De la méthode de Widal de sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Kongr. zu Moskau, 1897. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 37. — [186] PFAUNDLER, Ueber Gruppenagglutination und über das Verhalten des Bacterium coli bei Typhus. Münch. med. Woch., 1899, Nr. 15. — [187] BIBERSTEIN, Beiträge zur Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27, H. 3. — [188] STERN, Typhusserum und Colibazillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, H. 16. — [189] SAVAGE, Remarks on the cases of enteric fever etc. Lancet, 1900, vol. 2, p. 1401. — [190] DURHAM, On an epidemie of gastroenteritis associated with a variety of the Bacillus enteritidis. Brit. med. Journ., 1898, vol. 2, p. 588. — [191] SKLOWER, Beiträge zur Serumdiagnostik des Typhus abd. In.-Diss. Leipzig, 1897. — [192] BRUNS & KAYSER, Ueber die Verwertbarkeit des Agglutinationsphänomens zur klin. Diagnose und zur Identifizierung von Bakterien der Typhus-Coligruppe. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 43. — [193] BOSSAERT, Étude sur l'agglutination comparée du vibrion cholérique et des microbes voisins. Ann. Pasteur, 1898, t. 12. — [194] KÜHNAU, Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 19. — [195] THOMASSEN, Une nouvelle septicémie des veaux avec nephrite etc. Ann. Pasteur, 1897, p. 523. — [196] ACHARD, citiert aus BENSAUDE, p. 267. — WIDAL, idem p. 268. — [197] LANNELONGUE & ACHARD, Compt. rend. de l'Acad. des scienc., 5. X. 1896. — [198] FISCHER, Vorlesungen üb. Bakterien, II. Aufl., S. 79. — [198a] VEDEL, Sem. méd., 1896. — [199] GWYN, Johns Hopk. Hosp. Bull., 1898, p. 54. — [200] CUSHING, ibid., 1900, p. 156. — [201] SCHOTTMÜLLER, Ueb. eine d. Bild d. Typhus bietende Erkrank., hervorgerufen durch typhusähnl. Baz. Deutsche med. Woch., 1900, p. 511. — Ders., Weit. Mitt. über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen (Paratyphus). Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 36, S. 368. — [202] KURTH, Eine typhusähnliche durch einen bisher nicht beschriebenen Bacillus (Bac. Bremensis febr. gastr.) bedingte Erkrankung. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 30 u. 31. — [203] BRION & KAYSER, Ueber eine Erkrankung mit dem Befunde eines typhusähnlichen Bakteriums im Blute (Paratyphus). Münch. med. Woch., 1902, p. 15. — [204] DE FEYFER & KAYSER, Eine Endemie von Paratyphus. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 41 u. 42. — [205] KAYSER, Ueber den Paratyphus. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 18. — [206] COLEMANN & BUXTON, Paratyphoid Infection. Amer. Journ. of med. sc., August 1902. — [207] JOHNSTON, Paratyphoid fever; report of 4 cases; analysis of all reported cases. Ibid. — [208] HEWLETT, Report of a case of paratyph. fever. Amer. journ. of med. sc., August 1902. — [209] LIBMANN, Paracolon Infection. Journ. of. med. research., vol. 8, Nr. 1. — [210] HUME, cit. bei BRION, Paratyphus. — [211] KOLLE & GOTSCHLICH, Untersuchungen über die bakteriol. Choleradiagnostik u. s. w. Ztschr. f. Hyg., Bd. 44. — [212] SMITH, Zur Kenntnis d. Säuglingsstuhles. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, S. 689. — [213] S. WOLF, Beiträge z. Lehre d. Agglutination mit besonderer Bezugnahme auf die Coli- u. Proteusgruppe. Ebd., Nr. 25 u. 8/9. — [214] ROTHBERGER, Ueber Agglutination des Bacterium coli. Ztschr. f. Hyg., Bd. 34, Heft 1. — [215] RADZIEWSKY, Beitrag zur Kenntnis d. Bacterium coli (Biologie, Agglutination, Infektion). Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26, Nr. 24 u. 25. — Beitrag zur Kenntnis des Bacterium coli (Biologie, Agglutination, Infektion und Immunität). Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 34, Heft 3. — [216] DURHAM, Some theoretical considerations upon the nature of agglutinins, together with further observations upon Bact. typhi abdom. etc. Journ. of exp.

Med. vol. 5, p. 353. — [217] Ehrlich & Morgenroth, Ueber Hämolysine. Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 21 u. 22, vergl. Schlussbetrachtungen Bd. 8, der Spec. Path. u. Therapie, herausgegeben v. Nothnagel, Wien, 1901. — [218] Smith & Reagh, The agglutination affinities of related bacteria parasitic in different hosts. Studies from the Rockefeller Institut to med. Research, I, 1904. — [219] Fr. Passini, Bacillus putrificus Bienstock u. Gasphlegmonebacillus. Variabilität d. Bakterien u. Agglutinationsphänome. Münch. med. Woch., 1904. — [220] Drigalski, Ueber eine durch Genuss von Pferdefleisch veranlasste Massenvergiftung. Festschrift zu Ehren Kochs 1904. — [221] Lipschütz, Ueber die bakteriolog. Diagnose des Typh. abdom. mit Hilfe des v. Drigalski-Conradischen Nährbodens u. d. Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, S. 798. — [222] Lubowsky & Steinberg, Ueber Agglutination der Typhusbazillen bei Proteus- u. Staphylokokkeninfektion. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1904, Bd. 69. — [223] Stern, Ueber den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 30 u. 31. — [224] Lommel, Eine Fehldiagnose auf Grund der Gruber-Widalschen Reaktion. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 8. — [225] Zupnik, Erfahrungen über die Gruber-Widalsche Reaktion und Autoagglutination bei Typhus abdominalis. Ztschr. f. Heilk., Bd. 22. — Ders., Widalsche Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Münch. med. Woch., 1902, S. 1305. — [226] Eckard, Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Ebd., 1902, S. 1129. — [227] Megele, Widalsche Serumreaktion bei Leberabscess. Ebd., 1903, S. 598. — [228] Langstein & Meerwein, Gruber-Widalsche Serumreaktion bei Icterus. Wiener klin. Woch., 1903, S. 787. — [229] Joachim, Zur Frage der Gruber-Widalschen Reaktion bei Icterus. Ebd., 1903, S. 988. — [230] Eisenberg & Keller, Ueber die Spezifität der Serodiagnostik der Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., 1903. — [231] R. Königstein, Ueber die agglutinierenden Eigenschaften der Galle und des Serums beim Icterus. Wiener klin. Woch., 1903, S. 985. — [232] Köhler, Die Widalsche Reaktion bei Gelbsucht. Münchner med. Woch., 1903, Nr. 32. — [233] Gilbert & Lipmann, De la réaction agglutinante dans l'ictère. Soc. de biol., 19. XII., 1903. — [234] Steinberg, Ueber Agglutination von Typhusbazillen durch das Blutserum. Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 11. — [235] Rostoski, Die Serumdiagnostik. Würzburger Abhandlungen, Würzburg 1903. — [235a] Honl, Wiener klin. Rundsch., 1898. — [236] Widal & Nobécourt, Séroreaction dans une infection paracolibacillaire. Sém. med. 1897. — [237] E. Saquepée, Infection sécondaire par le Bac. mesenteric au cours de la fièvre typhoide. Ann. Pasteur, 1901, vol. 15, p. 261. — [238] Dineur, Le sérodiagnostic de la fièvre typhoide envisagé au point de vue de sa valeur séméiologique. Bull. de l'Acad. Royale de méd. de Belgique, 1897, Nr. 9, p. 705. — [239] A. Castellani, Agglutination bei gemischter Infektion u. Diagnose d. letzteren. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 203. — [240] Kretz, Beiträge zur Kenntnis der Agglutination der Bakterien. Jahrb. d. Wiener Krankenh., 1897, Bd. 6. — [240a] Totsuka, Studien über Bact. Coli. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 45, S. 115. — [241] Korte, Ein Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus. Ebd., 1903, Bd. 44. — [242] Conradi, Drigalski & Jürgens, Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 42. — [243] Sion & Negel, Ueber eine von einem atyp. Colibac. veranlasste Erkrankung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 481. — [244] Zupnik & Posner, Typhus u. Paratyphus. Prager med. Woch., 1903. — [245] Jürgens, Untersuchungen über die Ruhr. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 51, Heft 5 u. 6, auch Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 46. — [246] Lor. Verney, Ueber die gegenseitige Wirkung aufeinander folgender Immunisierungen im tier. Organismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 290 u. 366. — [247] G. Camy, Les races colibacillaires. Centr. f. Bakt., Bd. 32, S. 769. — [248] v. Dungern, Die Antikörperbildung. Festschr. f. Koch, 1904. — [249] De Nobele, Du sérodiagnostic dans les affections gastro-intestinales d'orig. alimentaire. Bull. soc. de méd. Gand, 1899 (cit. aus Drigalski). — [250] Trautmann, Die Bazillen der Fleischvergiftung und des Paratyphus. Ztschr. f. Hyg. Bd. 45, S. 139. — [251] Drigalski, Ueber eine durch Genuss von Pferdefleisch veranlasste Massenvergiftung, S. 409. Festschr. z. 60. Geburtstage R. Kochs. — [252] J. Meyer, Die Agglutination d. Streptokokken. Deutsche med. Woch., 1902. Zur Einheit der Streptokokken. Berl. klin. Woch., 1902. — [253] Salge & Hasenknopf, Ueber Agglutination der Streptokokken bei Scharlach. Deutsche med. Woch., 1902; Verhandlungen deutscher Naturforscher u. Aerzte 1902. — [254] Moser & v. Pirquet, Agglutination der Scharlachstreptokokken durch das menschliche Serum. Ebd. und Zur Agglutination der Streptokokken. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 560. — [255] Martini & Lentz, Ueber die Differenzierung der Ruhrbazillen mittels der Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, S. 540.

Typhusbacillus. — [256] P. Th. Müller, Ueber Immunisierung d. Typhusbac. gegen spez. Agglutinine. Münch. med. Woch., 1903. — [257] W. Hofmann,

Zur Frage des Paratyphus mit bes. Berücksichtigung der bei ihr fehlenden Widalschen Reaktion. Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 17. — [258] Breuer, Zur Widalschen Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 47. — [259] Guerard, The present status of the Widal reaction as a diagnostic test us typhoid fever. New-York med. Journ., 1900, Nr. 16. — [259a] Cabot, Remarks of Widal »clump reaction« in typhoid fever. Boston journ., 1897; Amer. med. Assoc., 1897, vol. 2. — [259b] Anders & Macfarland, Clinical and scientific contribution upon the value of the Widal reaction. Phil. med. Journ., 1899, vol. 3. — [260] Pakes, cit. bei [261] Fiocca, Policlinico, 1900. Ref. Centr. f. inn. Med., 1901. — [262] Mewius, Die Widalsche Reaktion in ihrer Bedeutung für die Bekämpfung des Abdominaltyphus. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32. — [263] Hünermann, Bakteriol. Befunde bei einer Typhusepidemie. Ztschr. f. Hyg., Bd. 11, S. 522. — Ders., Ueber den Wert der Widalschen Serumreaktion bei Typhus. Deutsche mil.-ärztl. Ztschr., 1901. — [263a] Schumacher, Typhus abdom. ohne Widalsche Reaktion. Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, S. 364. — [263b] Scholtz & Krause, Ueber den Wert der bakteriol. Untersuchungsmethoden u. s. w. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 41, S. 405. — [264] Dieudonné & Röper, Inaug.-Diss. Würzburg 1901. — [265] Pechère & Heyer, Serodiagnostic de Widal positif dans un cas mortel de tuberculose aigue. Journ. méd. de Bruxelles, 1899, août. — [266] Nägeli, Typhusepidemie in Oberlipp. Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, 1899, S. 547. — [267] Krause & Sterz, Beitrag zur Typhusdiagnose aus dem Stuhle mittelst des v. Drigalski-Conradischen Verfahrens. Z. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, S. 469. — [267a] A. Burdach, Der Nachweis von Typhusbazillen am Menschen. Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, S. 305. — [267b] Jemma, Beitrag zum Nachweis der Eberthschen Bazillen der Typhuskranken. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 33. — Hermann, Intoxication carnée de Sirault. Arch. de méd. exp., 1899.

Dysenteriebacillus. — [268] Shiga, Ueber den Erreger der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23, 24. — [269] Kruse, Weitere Untersuchungen üb. die Ruhr u. Ruhrbazillen. Deutsche med. Woch., Nr. 23—24. — [270] Flexner, Comparative study of dysenterie bacills. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30. — [271] Dörr, Beitrag zur Kenntnis des Dysenteriebacillus. C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, S. 385. — — [272] Th. Müller, Ueber den bakteriol. Befund bei einer Dysenterieepidemie in Südsteiermark. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31. — [273] Pfuhl, Drigalski, Veröffentl. auf dem Gebiete des milit. Sanitätswesens, 1902. — [274] Jürgens, Untersuchungen über die Ruhr. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 51, H. 5 u. 6, auch Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 46. — [275] Th. Escherich, Zur Aetiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26, S. 385.

Diphtheriebacillus. — [276] Nicolas, De l'action agglutinante du sérum antidiphth. sur le bac. Loffler et de son rôle dans les effets prévent. et anal. de ce sér. Arch. de Pharmacodyn., 1897 et Compte rend. de la soc. de biol., 1896. — [277] Landsteiner, Ueber Einverleibung sterilisierter Bakterienkulturen. Wien. klin. Woch., 1897. — [278] Bruno, Ueber Diphtherie, Agglutination u. Serodiagnostik. Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 51. — [279] Lubowski, Ueber einen atoxischen und avirul. Diphtheriest. Ztschr. f. Hyg., 1900, Nr. 35. — [281] Schwoner, Ueber Differenzierung d. Diphtheriebaz. von den Pseudodiphtheriebazillen durch Agglutin. Wien. klin. Woch., 1902, Nr. 48. — [282] Lipstein, Ueber Immunisierung mit Diphtheriebac. Deutsche med. Woch., 1902.

Rotzbacillus. — [283] Macfadyen, Royal veterinary College, 1896. — [284] Wladimiroff, Ueber Agglutination bakterienfreier Filtrate von Rotzkulturen. Petersb. med. Woch., 1900. — [285] Bourges & Merry, Arch. de méd. expér., 1900. — [286] Pokchichevsky, L'agglutination entrant que moyen de diagnostic de la morve. Gazeta Botkine, 1901. — [286a] Affanasieff, cit. aus Baumgartens Jahresb., 1900, Bd. 16, S. 47. — [287] Montagne & Heanley, Agglutination and sedimentation in human glander. Lancet, 1904, p. 364. — [288] Foulerton, ibid., 1897, p. 1201. — [289] F. Kleine, Ueber Rotz. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, S. 183.

B. proteus. — [290] Grassberger, Ein Fall von Gasphlegmone (Streptokokken u. Proteus). Jahrb. d. Wiener Krankenanstalt, 1896.

Kapselbazillen. — [291] Wilde, Ueber den bac. pneumon. Friedl. und verwandte Bakt. Dissert. Bonn 1896 und Wiener klin. Woch., 1897, S. 439. — [292] Clairmont, Differentialdiagn. Untersuchungen über Kapselbaz. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 39. — [293] Kraus, Achas y memorias del IX. Congr. intern. de Hyg. y demogr. es Madrid, vol. 1, p. 127. — [294] Defalle, Sur le rôle des enveloppes des bacteries. Ann. Pasteur, 1902. — [295] Sicard, Soc. de biol., 21. Oct. 1899. — [296] Kraus & Donath, Ref. Paltauf in Baumgartens Jahresb., 1897, S. 636. — [297] F. Klemperer & M. Schreier, Ueber Identität der Ozaena- und der Rhinosklerombazillen mit den Friedländerschen Bazillen. Ztschr. f. klin. Med., 1902, Bd. 45, S. 133.

Pestbacillus. — [298] Deutsche Pestkommission, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, 1897, Bd. 16. — [299] Wyssokowitsch & Zablotny, Ann. Pasteur, 1897, Nr. 7. — Zablotny, Deutsche med. Woch., 1897, 10. Juni. — Raus, Rapport sur les travaux de M. Wyssokowitsch etc. Acad. de méd. Paris, 13. VII. 1897. — [300] Paltauf, Sitzung der k. k. Ges. d. Aerzte in Wien, 28. Mai 1897 und Wien. klin. Woch., Nr. 22. — [301] Vagedes, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 17. — [302] Klein, Remarks on agglutination by plaque blood. Lancet, 1901. — [303] Kossel & Overbeck, Bakteriol. Untersuchungen über Pest. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 18, S. 113. — [304] Markl, Zur Agglutin. des Pestbacillus. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29. — [305] Kolle & Martini, Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 1—4. — [306] R. Neumann, Beitrag z. Frage der pestähnlichen rattenpathogenen Bakterien. Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, S. 450.

B. pyocyaneus. — [307] Achard, Loper & Grevet, Séroreaction dans l'infection pyocianique chez l'homme. C. r. d. l. soc. de biol., 15. Nov. 1902. — [308] Ph. Eisenberg, Ueber die Anpassung der Bakterien an die Abwehrkräfte des infiz. Organismus. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, S. 739. — [309] Escherich, Pyocyaneus-Infektionen bei Säuglingen. Ebd., 1899, Bd. 25, S. 117. — [310] P. Müller, Zur Lehre von den bakteric. u. agglutinierenden Eigenschaften des Pyocyaneus-Immunserums. Ebd., 1900.

Bac. influenzae. — [311] Arn. Cantani, Immunisierungsversuche gegen Influenza. Ztschr. f. Hyg., Bd. 42, S. 505. — [312] Jehle, Ztschr. f. Heilkd., 1901 Abt. f. Innere Medizin.

Tetanus. — [313] Bordet, Sur la mode d'action des sérums préventifs. Ann. Pasteur, 1896, p. 211. — [314] Courmont & Julien, De l'agglutination du bac. de Nicolaier par le sérum d'animaux normaux, tetaniques ou immunisés. Arch. de méd. expér., p. 54. — [315] Courmont, Deuxième note sur l'aggl. du bac. de Nicol. C. r. de la soc. de biol., p. 163. — [316] Sabrazès & Rivière, Réaction agglutinante du sérum de l'homme et de l'animal tétanique sur le bacille de Nicolaier. Soc. de biol., 26 juin 1897. — [317] Behring, Zur antitoxischen Tetanustherapie. Deutsche med. Woch., 1903.

Tuberkelbacillus. — [318] Park, Bemerkungen über die Wirkung des Blutserums tuberkulöser Tiere und Menschen auf den Tuberkelbacillus. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 27, S. 675. — [319] S. Arloing, Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. Congr. de méd. int. Montpellier, 1898. — Ders., Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la Tuberculose humaine en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille. Compt. rend. ac. de sc., 1898, t. 126, p. 1319—1321. — Ders., Du diagnostic de la tuberculose par la séroagglut. Congr. int. Paris, 1900, août. — [320] P. Courmont, Action des épanchements des séreuses tuberculeux ou non sur les cultures de bacilles de Koch en milieu liquide. Compt. rend. soc. de biol., 1898, 28. V. — Ders., Sérodiagnostic des épanchements tuberculeux. Congr. pour l'étude de la Tuberc., Paris 1898. — Ders., L'agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux. Compt. rend. soc. de biol., 1900, 24. XI. — [320a] S. Arloing & P. Courmont, De l'obtention des cultures du bacille de Koch les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sèrum sanguin de tuberculeux. Congr. pour l'étude de la tub., Paris 1898. — [320b] Dies., Étude sur la recherche et la valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin de l'homme. Ibid., p. 516. — Dies., De l'obtention de cultures du bacille de Koch les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sérum sanguin des tuberculeux. Compt. rend. Ac. de sc., 1898, 8. août, t. 127, p. 312. — Dies., De l'agglutination du bacille de Koch; agglutination au sérodiagnostic de la tuberculose. Ztschr. f. Tuberkulose, 1900, Bd. 1, H. 1—2. — Dies., Ueber den Wert der Serumreaktion für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Woch., 1900, p. 766. — [321] Mongour & Buard, Note sur le sérodiagnostic de la tuberculose. Compt. rend. soc. de biol., 1898, p. 1142. — Dies., Note sur le sérodiagnostic de la Tuberculose pulmonaire. Ibid., 1899, p. 656. — Dies., Sur la séroreaction tuberculeuse. Journ. de Physiol. et de Path. gén., 1900, t. 2, nr. 5. — [322] E. Bendix, Zur Serodiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 14. — [323] Rothamel, De l'agglutination du bacille de la tuberculose humaine étudiée plus spécialement chez les tuberculeux cachectiques. Thèse inaug. Bordeaux, 1899. — [324] Dubard, Sur quelques propriétés nouvelles du bacille de Koch. Compt. rend. soc. de biol., 1898, p. 474. — [325] C. Fränkel, Untersuchungen über die Serodiagnose der Tuberkulose nach dem Verfahren von S. Arloing und P. Courmont. Hyg. Rundschau, 1900, Nr. 13. — [326] M. Beck & Rabinowitsch, Ueber den Wert der Courmontschen Serumreaction für die Frühdiagnose d. Tuberkulose.

Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 25. — [327] EISENBERG & KELLER, Ueber die Spezifizität der Serodiagnostik der Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, Nr. 7. — [328] G. CARRIÈRE, Le sérodiagnostic de la tuberculose. Compte rend. soc. de biol., 1901, p. 746. — [329] M. BECK & RABINOWITSCH, Weitere Untersuch. über den Wert der Arloing-Courmontschen Serumreaktion bei Tuberkulose, speziell bei Rindertuberkulose. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 10, S. 145. — [330] S. ARLOING & P. COURMONT, Les sérums agglutinant le Bacille d'Eberth ont ils la même action sur le Bac. de Koch. Journ. de Physiol. et Pathol. gén., 1903. — [330a] FERRAN, Note relative aux aptitudes saprophytiques du Bac. de Koch et a ses affinités avec le bac. du typhus et le coli bac. Acad. des scienc. Barcelone, 1897. Journ. de physiol. et pathol. gén., 1903. — [331] E. ROMBERG, Zur Serumdiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 18, 19. — [332] P. RUITINGA, Over agglutinatic van tuberkelbacillen ter herkening van tuberkulose. Inaug. Dissert. de Bussy. Amsterdam 1901. — [333a] M. LOEB, The serum diagnosis of tuberculosis. Transact. of the path. Soc. Chicago, 1902. — [333b] F. ARLOING, Existe-t-il un rapport entre l'action chimiotaxique de certains sérums se rapportants à la Tuberculose et leur pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902, 13. déc., p. 1428. — [333c] THELLUNG, Exp. Beitrag z. Agglutination der Tuberkulosebazillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, p. 28. — [334] E. RUMPF & L. GUINARD, Ueber die Agglutination der Tuberkulosebazillen und die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 8, S. 131. — [335] A. MÖLLER & A. KAYSERLING, Ueber die diagnostische und therapeutische Verwendung des Tuberkulins. Ztschr. f. Tuberkul., 1902, Bd. 3, Hft. 4, S. 279. — [336] E. LECLAINCHE & H. VALLÉE, Ann. Pasteur, 1900, août et septembre, p. 531 et 595.

Verschiedene Kokken. — [337] BORDET, Contribution à l'étude de sér. antistreptococcique. Ann. Pasteur, 1897. — [337a] VAN DE VELDE, De la necessité d'un sérum antistreptococcique polyvalent. Arch. de méd. exp., Paris 1897. — [338] DE WAELE & SUGG, Etude sur la variole et la vaccine. Arch. intern. de pharmacod. et de ther., 1903, t. 12. — [339] MARMOREK, L'unité des streptocoques pathogènes pour l'homme. Ann. Pasteur, 1902. — [340] DENYS, Comptes rendu des travaux exécutés sur le streptocoques pyogène. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24 (?). — [341] NEUFELD, Treten im menschl. Blute nach überstandenen Streptokokkenkrankheiten Antikörper auf. Deutsche med. Woch., 1897. — Ders., Ueber Immunität und Agglutination der Streptokokken. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44.

[342] NICOLAS & LESIEUR, Sur l'agglutination de staphyl. aur. par le sér. des animaux vaccinés et infectés. Compt. rend. de la soc. de biol., 26. I. 1901. — [343] SILVESTRINI, Riforma med., 16. VI. 1898; Settimana med., 1898. — [344] PRÖSCHER, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 11.

[345] JÄGER, Ueber Agglutination der Meningokokken. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 45.

[346] BESANÇON & GRIFFON, Pouvoir agglutinatif du sér. dans les infections expérimentales et memoires à pneumocoques. Presse méd., 1897, p. 25. — [347] F. C. HUBER, Ueber Agglutination der Pneumokokken. Centralbl. f. inn. Med., 1902, Nr. 17. — [348] JEHLE, Wiener klin. Woch., 1903.

[349] WRIGHT & SMITH, On the application of the serum test to the differential diagnosis of Typhoid and Malta fever. The Lancet, 6 march 1897. — Ders., On the occurence of Malta fever in India. Brit. med. Journ., 10 april 1897. — [350] KRETZ, Ein Fall von Maltafieber durch Agglutination des Microc. melitensis nachträglich diagnostiziert. Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 49. — [351] DURHAM, Some observations on the microc. melit. Journ. of path. and bact., 1898, vol. 5. — [352] BRYANT, Onthe value of serum diagnosis etc. Lancet, 1903, vol. 1, p. 360. — [353] MUSSER & SAILLER, A case of Malta fever. Phil. med. Journ., 1898, p. 1408. — [353a] STRONG & MUSGRAVE, The occurence of Malta fever in Manila. Phil. med. Journ., 1899. — [354] KINGOUM, Malta fever of the Caribbian literale. Gaceta de Caracas, 15. Juli 1898. — [355] NEUSSER, Zur Klinik des Maltafiebers. 18. Kongress f. innere Med., 1900. — [356] BRUNNER, Wiener klin. Woch., 1900. — [357] ALDRIGE, Lancet, 1898, vol. 1, p. 1394. — [357a] ZAMMIT, Brit. med. Journ., 1900, vol. 1, p. 315. — [357b] FITZGERALD & EWART, Lancet, 1899. — [358] KONRICH, Untersuchungen über die Agglutination des Micrococcus melitensis. Ztschr. f. Hyg., Bd. 46, S. 261.

[359] PRAUSNITZ, Ueber den gegenwärtigen Stand der Choleradiagnose. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 43, S. 239. — [360] ACHARD & BENSAUDE, Sérodiagnostic du Cholera asiatique chez l'homme. Presse méd., 1896, p. 504. — Dies., Sérodiagnostic du Cholera. Soc. méd. des hôpit., 23. avril 1897. — [361] WALTER REED & JAMES CARSOLE, Bac. X, B. icteroides and the Hog-cholera Bac. etc. Journ.

of path. V., p. 215. — 362 Dawson, Hog Cholera. New-York med. Journ., 20. II. 1897.

Hefe. — 363 Bissérie, Sérum agglutinant des levures. Soc. de biol., 23. II. 1901. — 364 Skchivan, Sorts des levures dans l'organisme. Ann. Past., 1899. — 365 Malvoz, Sur les propriétés du sérum des animaux traités par les blastomycètes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, p. 688. — 366 Hédon, Sérum agglutinant des levures. Soc. de biol., 9. III., 1902. — 367 A. Schütze, Zur Frage der Differenzierung einzelner Hefearten mittelst der Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 123. — 368 Brouha, Sur les propr. du sérum d. cancer. au point de vue aux anticorps des levures. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30. — 369 Sanfelice, Die Antikörper des Blutserums mit Blastomyceten behandelter Tiere. Ebd., Bd. 32, S. 360.

VII. Ueber die bei der Agglutination beteiligten Substanzen.

a) Die agglutinable Substanz.

Nachdem Widal & Sicard[1], Bordet[2], später auch van de Velde[3] gezeigt, dass die Agglutination kein vitaler Vorgang sei, sondern dass sowohl durch Hitze abgetötete Bakterien als auch mit verschiedenen Reagentien wie Formol, Chloroform, Phenol, Sublimat, Thymol behandelte Bakterien das Phänomen ebenso zeigen, erscheinen dieselben wie eine chemische Reaktion; man wandte sich der Untersuchung der reagierenden Substanzen, zunächst der agglutinablen Substanz zu. In Anlehnung an die Untersuchungen E. Buchners über Gärung durch Zymase, dem verflüssigten Anteil der Hefezellen, konstatierte zuerst R. Kraus[4], dass in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonkulturen, sowie in dem ausgepressten Preßsafte, in dem schwach alkalischen Extrakte getrockneter Cholera- und Pestkulturen Substanzen enthalten sind, welche bei Zusatz von Immunserum unter Niederschlagsbildung reagieren. Nicolle[5], ferner E. Lewy & H. Bruns[6], Rodella[7] u. a., fanden, bestätigt von Winterberg[8], Pick[9], Brieger & Schütze[10], Brieger & Mayer[11] in vielfach modifizierten Versuchen Rodet & Lagrifoul[12], Kraus & Joachim[13], Neisser & Shiga, dass auf Immunisierung mit solchen keimfreien Filtraten von Typhus, Cholera, Proteus und Pyocyaneus Agglutinine entstehen, ja dass sich dieselben auf minimale Mengen entwickeln. Damit war der Nachweis agglutinogener Körper in den Kulturfiltraten gegeben und ihre koagulable Eigenschaft ließ in ihnen die koagulablen Anteile des Bakterienkörpers, die agglutinable Substanz nicht nur vermuten, sondern bei den genannten Wechselbeziehungen auch mit Berechtigung annehmen. Nicolle[5] versuchte denn auch zunächst aus den alten Kulturflüssigkeiten die Natur des Körpers zu eruieren, welcher bei der Agglutination beteiligt ist. Er fand dieselbe in Alkohol und Aether löslich, als sehr widerstandsfähig gegen hohe Temperaturen, indem sie erst bei 115° zerstört wird, auch sehr widerstandsfähig gegen Trypsin. Im Gegensatze hierzu fand Winterberg die koagulable Substanz der Kulturfiltrate im Alkohol unlöslich, bewies aber gleichzeitig, dass ihre Einverleibung die Entstehung der Agglutinine im Tierkörper veranlasse. Dabei war die Substanz der Kulturfiltrate gegen Erhitzen nicht so widerstandsfähig, wie jene Nicolles. Die weiteren Untersuchungen erklärten die Widersprüche. So fand Pick zunächst zwei Bakterien-Koaguline, das eine, als A bezeichnet, die durch Alkohol fällbare Substanz alter Typhusbouillonfiltrate, das andere, als K bezeichnet, das Kochsalzextrakt junger Typhuskulturen.

Dieses wird durch Zusatz von 95proz. Alkohol nicht gefällt, giebt keine Biuretreaktion, zumeist auch keine MILLONsche Reaktion, weder die Alkaloidreaktionen, weder Uranacetat noch Kobaltnitrat bringen eine Fällung hervor. Die Reaktion nach MOLISCH, die Schwefelbleiprobe und selbst Kochen mit verdünnter Salzsäure liefern ein negatives Resultat. Bleizucker in Ueberschuss erzeugt eine flockige Fällung; durch Wiederlösung in schwacher Sodalösung und durch Dialyse, wobei die Substanz nur zum geringsten Teile die Membran passiert, gelang eine teilweise Reinigung. Der negative Ausfall der maßgebenden Eiweißreaktionen spricht dafür, dass diese Substanz kein Eiweißkörper im gewöhnlichen Sinne ist, weder eine Albumose noch ein Pepton, noch ein Nukleoproteïd sein kann. Anders verhält es sich mit der Substanz A, welche aus 14 Tage und länger im Brutschranke gehaltenen Typhusbouillonkulturfiltraten gewonnen wurde. Durch die gleichzeitig extrahierten Produkte des Nährbodens wies dieselbe allerlei Eiweißreaktionen auf und zwar die Biuretreaktion, die MILLONsche Reaktion, sowie Fällbarkeit mit verschiedenen Alkaloidreaktionen. Die Lösung enthielt kein durch Hitze koagulables Eiweiß, wohl aber bei $1^1/_2$ wie bei $^2/_3$ und voller Ammonsulfatsättigung aussalzbare Albumosen. Durch wiederholten Zusatz von 95proz. Alkohol zu mit Ammonsulfat gesättigtem Filtrat konnte ein Körper erhalten werden, der sich in klebrigen, schleimigen Massen absonderte, dessen wässerige Lösung keine Biuretreaktion, wohl aber leichte Reaktion nach MILLON gaben. Es ist demnach auch die Substanz A nur den weitabliegenden Eiweißspaltungsprodukten zuzurechnen. Diese Lösung, sowie die Lösung des Körpers K, erzeugt im Typhusimmunserum in kurzer Zeit einen typischen Niederschlag. Die Thatsache zweier Koaguline, die sich dem Alkohol gegenüber verschieden verhalten, erklärt die Widersprüche in den Angaben NICOLLES[5] und WINTERBERGS[8], indem letzterer alte Bouillonkulturfiltrate untersuchte, welche den in Alkohol unlöslichen Körper A enthalten, während NICOLLE aus jungen Typhus- und Colikulturen analog dem Kochsalzextrakte PICKS einen in Alkohol löslichen Körper in Händen hatte. RODET & LAGRIFOUL[12] fanden die durch Alkohol fällbaren und im Alkohol löslichen Substanzen sowohl der Bakterien als der Koaguline der Flüssigkeiten agglutinogen; über die alkoholischen Extrakte und Rückstände der Bakterienleiber liegen keine näheren Untersuchungen vor. Aus dem Umstande, dass die agglutinable Substanz durch das Fehlen der Biuretreaktion, die Alkohollöslichkeit als ein von den Eiweißkörpern weit abliegendes Derivat zu betrachten ist, schloss E. PICK, dass der größte Teil des Eiweißniederschlages bei der Reaktion vom Immunserum herstammt, dass der aktiv bei derselben beteiligte Teil die präzipitable s. agglutinable, oder präzipitogene resp. agglutinogene Substanz sei, während die sogenannte präzipitierende des Serums den passiven Teil vorstellt. Für die Präzipitation empfiehlt sich auch diese Nomenklatur; bei den Agglutininen tritt dieses Verhältnis jedoch nicht hervor; da auch durch stark verdünntes Immunserum noch immer dieselbe Menge von Bakterien agglutiniert wird, so erhält sich hier der ursprünglich gewonnene Eindruck, dass das Serum der aktive Teil bei der Reaktion wäre. Indifferent ist die Bezeichnung »agglutinogene« Substanz, welche in der Folge gleichbedeutend mit »agglutinabler« gebraucht wird. Beide Körper (A und K) konnten nach PICK 5—10 Minuten über freier Flamme gekocht werden, ohne ihre Wirksamkeit einzubüßen, ebenso verlief die Einwirkung von Alkohol und Aether selbst in

der Hitze entweder spurlos oder verminderte nur wenig ihre Wirksamkeit. Dieselbe Widerstandsfähigkeit bestand gegen Fäulnis, gegen die Verdauungsfermente Pepsin und Trypsin und selbst die Einwirkung von Säure und Alkali in der Hitze konnte die physiologische Wirkung kaum beeinflußen; 2 ccm der Lösung durch einige Minuten mit 16proz. Salzsäure über freier Flamme gekocht, die Flüssigkeit abgekühlt, mit Soda neutralisiert, ergab mit 1 ccm Typhusimmunserum einen mäßig grobflockigen Niederschlag, während dieselbe Lösung mit Choleraimmunserum versetzt klar bleibt. Ganz analog fiel der Versuch mit Kochen nach Zusatz konzentrierter Natronlauge aus.

Außer diesen beiden Koagulinen A und K, die sich also durch Alkoholfällung trennen lassen, ließ sich noch eine koagulierbare Substanz der Bakterienleiber nachweisen, indem die mit Kochsalz extrahierten abzentrifugierten Typhusagarkulturen noch immer bei Zusatz von Typhusimmunserum momentane Agglutination zeigten, selbst wenn die Extraktion zehnmal hintereinander wiederholt wurde, bis Waschflüssigkeit mit Typhusimmunserum versetzt keine Spur einer Niederschlagsbildung mehr aufwies. Es würde demnach die Agglutination der Bakterien unabhängig von der in den Kulturen enthaltenen und der durch Kochsalzlösung aus den Bakterien extrahierbaren agglutinogenen resp. agglutinablen Substanzen erfolgen. Im Widerspruche damit steht allerdings die Angabe von Malvoz[14], dass die mehrfach gewaschenen Typhusbazillen inagglutinabel werden. Der Widerspruch dürfte sich auch wieder durch die Verwendung verschieden alter Bouillonkulturen erklären, indem bereits Nicolle nachwies, dass bei Verwendung alter Bouillonkulturen allerdings die bei der Filtration an der Oberfläche der Filterkerze zurückgebliebenen Bakterienmassen durch mehrfaches Waschen inagglutinabel werden, bei jungen Kulturen ist dies nicht der Fall. Es braucht damit kein prinzipieller Unterschied zu bestehen, sondern es kommt eben in älteren Kulturen zu einem reichlicheren Zerfall der Mikroben, zu Vorgängen der Selbstverdauung, und sind daher in diesen alten Kulturen die agglutinablen Substanzen durch Waschen viel ausgiebiger zu entfernen als in jungen Kulturen.

Da die gewaschenen Typhusbazillen nach ihrer Extraktion noch momentane Agglutination mit einem Immunserum geben, so würde damit der Beweis erbracht scheinen, dass die Agglutination der Bakterien unabhängig von den in den Kulturen enthaltenen und den den Bakterien durch Kochsalzlösung zu entziehenden Koagulinen stattfinde, wenn wirklich die Möglichkeit ausgeschlossen wäre, dass nicht doch im Körper, namentlich junger Bazillen, Reste agglutinabler Substanz zurückbleiben könnten, welche Möglichkeit vielfach Analogien in den Thatsachen findet, dass das Protoplasma gewisse Stoffe festzuhalten in hohem Maße fähig ist. Carego[15] fand ein Nukleoalbumin aus Bouillonkulturen des B. coli als Träger der agglutinogenen Wirkung; die Substanz ist gleichzeitig toxisch; nach Erwärmen auf 100° verliert sich die Giftwirkung; während die agglutinogene Wirkung der unerhitzten Substanz mäßig ist, steigt dieselbe nach Erhitzen ganz erheblich; drei Injektionen von 0,0025 ccm hatten eine Agglutinationskraft von 1 : 800 zur Folge. Die Pickschen Körper sind von dieser Substanz zweifellos verschieden.

Als agglutinogen erwiesen sich ferner die von Brieger & Schütze und Mayer[11] hergestellten Präparate, von denen uns namentlich letzteres interessiert, da es nach der Angabe der Autoren nur agglutinogen, nicht aber präzipitogen wirkte.

Bakterien (Typhusbazillen)-Salzgemisch (konz. alkal. Ammonsulfat) bleibt durch mehrere Wochen (8—10) bei 37° C stehen; Filtrieren durch ein gehärtetes Filter; der Bakterienniederschlag wird in 20—30 ccm destillierten Wassers mit höchst verdünnter Sodalösung aufgenommen, Schütteln durch 2 bis 3 Stunden, Digerieren im Brutschrank durch 3 Tage bis vollständige Autolyse eingetreten; hernach Zentrifugieren und Absetzen der Bakterientrümmer; Sterilisieren durch Chloroformdämpfe; die Substanz war ungiftig, in hohem Maße agglutinogen; das Serum war in Verdünnung 1:25000 wirksam; präzipitierte nicht.

Kraus & Joachim[13] fanden bei Wiederholung des Versuches, dass das Serum allerdings durch die Lösung des Brieger-Mayerschen Körpers nicht präzipitiert wurde, wohl aber dass der Zusatz von Kochsalzextrakten junger Agarkulturen, von Bouillonfiltraten wechselnde Niederschläge in demselben enstehen ließ. Zur Vollständigkeit sei dann noch eingeführt, dass unter den Pickschen Körpern einer, der sich durch den Mangel der Biuretreaktion, Fehlen der Millonschen Reaktion, durch die Alkohollöslichkeit als ein vom ursprünglichen Bakterienkörper weit entferntes Derivat erwies, nicht mehr agglutinogen noch präzipitogen erwies, wohl aber selbst von empfindlichem Typhusserum noch präzipitiert wurde; analog verhielt sich auch ein Trypsinverdauungsprodukt von Typhusbazillen.

Sind somit durch chemische Methoden verschiedene agglutinable und agglutinogene Körper zu gewinnen, so ist es auch durch physikalische Eingriffe möglich, Verschiedenheiten in den Substanzen nachzuweisen. So fand Joos[16] bei Typhusbazillen thermolabile, bei 62° C zerstörbare Substanzen, welche in den frischen Typhusbazillen enthalten sind, das α-Agglutinogen und eine thermostabile, das β-Agglutinogen, welches nur in geringer Menge sich in den erwärmten Bazillen vorfindet. Diese beiden Substanzen geben nach Joos Veranlassung zur Bildung zweier, in derselben Weise verschiedener Agglutinine, wovon weiter unten die Rede sein soll. Nach Untersuchungen von Kraus & Joachim bestehen auch bezüglich der in den Bouillonfiltraten und Kochsalzextrakten enthaltenen Koaguline solche Unterschiede im Verhalten gegenüber höherer Temperatur, indem die präzipitable Substanz der Bouillonfiltrate bei Erwärmen auf 62° thermostabil ist, während die Kochsalzextrakte dieser Temperatur nicht widerstehen.

Pick fand die Bakterienkoaguline und Kochsalzauszüge sehr widerstandsfähig gegen hohe Temperaturen, seine Substanzen vertrugen Siedehitze selbst bei Säurezusatz. Ueberlegt man nun, dass die Differenzen zwischen beiden Angaben sich damit erklären, dass Kraus & Joachim noch eiweißhältige Präparate in Händen hatten, während Pick ein bis zum Fehlen der Biuretreaktion eiweißfreies Präparat prüft, so sehen wir, dass entsprechend der Art des Gesamtmoleküls gewisse Eigenschaften wechseln können, wenn auch die reagierende spezifische Gruppe dieselbe ist. Damit dürfte es auch zusammenhängen, dass die Fällbarkeit durch Alkohol, welche die beiden Pickschen Bakterienkoaguline unterscheidet, bei den von Kraus & Joachim beobachteten Modifikationen der präzipitablen Substanz in Bezug auf das Verhalten gegenüber höheren Temperaturen keine Unterscheidung zuließ, indem sie sowohl alkoholfällbare als alkohollösliche Bouillonfiltrate resp. Kochsalzauszüge bald thermostabil bald thermolabil fanden.

Kraus & v. Pirquet[93] fanden weiter, dass das thermolabile Agglu-

tinogen α bei der Temperatur von 62° nicht vollständig zerstört wird, sondern noch die Fähigkeit behält, sich mit Agglutinin zu verbinden aber ohne Niederschlagbildung. EISENBERG & VOLK[17] unterschieden ebenfalls in der agglutinablen Substanz einen thermolabilen Anteil, der bei 65° C. zerstört wird und einen thermostabilen, der bei Typhusbazillen Erhitzen bis 165° erträgt; diesem thermostabilen Anteil kommt die Fähigkeit zu, die spezifische Bindung mit den Agglutininen einzugehen, während der thermolabile Anteil als der Träger der spezifischen Wirkung, der Haufenbildung, zu betrachten ist. Trotzdem die auf 65° erhitzten Bazillen nicht mehr agglutinabel sind, so sind sie doch imstande, wie die noch zu besprechenden Absorptionsverhältnisse zeigen, Agglutinine des Serums aufzunehmen. Dieselbe Aenderung erfährt die Bakteriensubstanz auch durch Behandlung mit Säuren; mit Säure behandelte Typhusbazillen sind dauernd inagglutinabel.

Wir hätten demnach bezüglich der Konstitution der agglutinablen Substanz zwei Eigenschaften zu unterscheiden, die man sich als von gewissen Gruppen abhängend vorstellen kann. Die bindende, welche die Verbindung mit dem Agglutinin eingeht und eine koagulable, fällbare, an deren Vorhandensein der Eintritt des sichtbaren Agglutinationsphänomens gebunden ist; Erhitzen auf 65° C, Säuren schädigen, zerstören die koagulable Gruppe bei Typhus; die agglutinable Substanz der Choleravibrionen zeigt nach EISENBERG & VOLK diese Empfindlichkeit gegen Erhitzen nicht; Choleravibrionen büßen selbst nach Erhitzen auf 165—170° C durch $\frac{1}{2}$ Stunde wenig an ihrer Agglutinabilität ein. Sehr wichtig ist mir die von KIRSTEIN[18] erhobene Thatsache, dass gewisse Lebens- und Wachstumsbedingungen die funktionell bei der Agglutination wirksame, fällbare Gruppe verändern können; er zeigte dies an der Varietät des B. prodigiosus, welche bei 37° C farblos wächst; dieselbe wird von einem mit dem gewöhnlich roten B. prodigiosus hergestellten Serum nicht oder nur in sehr geringen Verdünnungen agglutiniert, hat aber dasselbe Bindungsvermögen.

WASSERMANN[19] und auch KIRSTEIN haben den weiteren Beweis für die Intaktheit der bindenden Gruppe dadurch erbracht, dass ersterer mit Säuretyphusbazillen, letzterer mit der bei 37° C farblos wachsenden Prodigiosuskultur ein Serum herstellte, welches Typhusbazillen resp. rote Prodigiosuskultur und die bei Zimmertemperatur weiß wachsende in normaler Weise agglutinierte. Wir hätten also hiermit Bazillen mit agglutinogener Substanz, die selbst nicht agglutinabel ist, eine vollkommene Analogie zu den thermolabilen agglutinogenen Substanzen des Kulturfiltrates und der Extrakte sowie der künstlich hergestellten Präparate, welche selbst nicht koagulable aber agglutinogene und präzipitogene Wirkung besitzen, deren Agglutinin auf die intakte agglutinable Substanz auch normal einwirkt.

Es darf demnach nicht wundern, dass die Beschaffenheit der agglutinablen Substanz auch von Einfluss auf das Reaktionsprodukt, das Agglutinin, ist; wie Joos gezeigt hat, besitzt ein mit auf 62° C erwärmten Typhusbazillen hergestelltes Immunserum eine umfänglichere Agglutinationskraft als das mit nicht erwärmten Bazillen hergestellte; dieselbe Erfahrung ist auch an anderen Kulturen gemacht worden; so empfehlen z. B. KOLLE & GOTSCHLICH[20] erwärmte Cholerakulturen zur raschen Gewinnung eines hochagglutinierenden Serums; es erklären sich damit auch die wechselnden Eigenschaften mancher Immunsera desselben Mikroorganismus. Berücksichtigen wir ferner noch die durch biologische

Bedingungen zustande kommenden Verschiedenheiten der agglutinogenen Substanz, so wird dadurch die Verschiedenheit allfälliger Nebenagglutinine, ihre Menge und Höhe erklärlich. Auf die sonstigen Eigenschaften der agglutinogenen Substanz, die nach ihrem Verhalten zum Agglutinin noch bestehen dürften, wurde bereits hingewiesen (Abschnitt VI).

Da die agglutinable Substanz semipermeable Membranen passiert, so können in die Bauchhöhe versetzte Kollodiumsäckchen mit Bakterienkulturen im betreffenden Tiere zur Agglutininbildung führen. RODET & LAGRIFOUL[12] nehmen sogar an, dass die agglutinogene Substanz kein fixer Bestandteil des Bakterienkörpers sei, allerdings die Elemente, welche sie erzeugen, imprägnieren, aber in die Umgebung übertreten »par un acte de la vie« und nicht als Phänomen kadaverösen Zerfalles.

Ob die agglutinable Substanz im Bakterienkörper gleichmäßig verteilt ist oder ob selbe nur in den Hüllen oder den Außenschichten sich findet, war frühzeitig Gegenstand von Erörterungen und Untersuchungen. Veränderungen an den Außenschichten supponierte GRUBER als ursächliche für das Zustandekommen der Erscheinung. Ein Teil der Untersuchungen bezieht sich auf den oben bereits citierten Versuch MALVOZ', nach welchem gewaschene Typhusbazillen des Filterrückstandes inagglutinable sind. Wenn auch die Interpretation DIENEURS[21], dass diese Erscheinung auf die Zerstörung der Cilien zu beziehen sei, als nicht richtig erkannt worden ist (Agglutination bewegungsloser Bakterien), so wäre es immerhin möglich, dass Substanzen der Bakterienhülle die Agglutinablität bedingen. HARRISON[22] ging von der Vorstellung aus, dass die agglutinable Substanz nur in den äußeren Schichten der Mikroben enthalten sei und versucht eine solche Modifikation der Bakterien herbeizuführen, bei welcher namentlich diese äußeren Schichten zerstört würden; er fand ein Mittel in der Einwirkung der Pyocyanase. Er mischte solche aus alten Bouillonkulturen 24 Stunden alten Typhuskulturen zu, die nach 17stündiger Einwirkung durch Berkefeldfilter filtriert wurden. Mikroskopisch erscheinen die Typhusbazillen schmäler als normal, das Filtrat giebt in zwei Stunden ein reichliches Sediment. Wenn die Pyocyaneusbazillen zweimal gewaschen wurden, unter Thymolzusatz sechs Stunden geschüttelt und neuerdings in sterilem Wasser gewaschen waren, so wurden sie in einem Versuche bei dreimaligem Waschen inagglutinabel gefunden, während bei dem ersten Versuche sie bei einem sehr starken Serum (1:40000) nur mehr in der Verdünnung 1:1000 agglutinabel waren. HARRISON schließt aus dem Ausgange dieses Versuches, dass die agglutinable Substanz den äußeren Schichten des Bakterium angehöre und beurteilt daraufhin die Theorien über den Vorgang selbst. Nachprüfungen des Versuches liegen bisher nicht vor; immerhin wäre es möglich, dass die agglutinable Substanz eine solche Verteilung im Bakterienkörper besitzt, dass selbe bei der Behandlung mit Pyocyanase vollständig zur Zerstörung kam, ohne dass die Körper gänzlich zerfielen. In unserem Institute konnten einstweilen HARRISONS Angaben nicht bestätigt werden; trotz mehrfachem Waschen und in Uebereinstimmung damit, dass die Typhusbazillen im gefärbten Präparate schmäler und körnig aussahen, und alle Zeichen der Plasmolyse boten, trat immer noch Agglutination ein. Ungefärbt erschienen die Bazillen gegenüber anderen nicht verändert und Versuche, selbe in Tropfen zu färben, ließen noch die Hüllen erkennen; möglicherweise war die Pyocyanase nicht kräftig genug.

Ueber die Bedeutung der Bakterienhüllen bei der Agglutination und zwar auch in der Beziehung, dass dieselben die physiologisch wirksame Substanz enthalten, liegen noch Versuche in anderer Richtung von Defalle[23] vor. Derselbe untersuchte einerseits geißeltragende Bakterien und andererseits solche mit Kapseln. In Uebereinstimmung mit bekannten Thatsachen fand er die beste agglutinogene Wirkung bei den reichgegeißelten Typhusbazillen gegenüber den geißellosen und wenig beweglichen Milzbrandbazillen. Nach einer Injektion zeigte das Serum bei ersteren Agglutinationen in der Verdünnung 1:70, bei letzteren nur 1:15. Beim Immunisieren mit Bacillus capsulatus Herla erlangte das Serum bei Hunden Wirksamkeit bei Verdünnung 1:170 und kam nach fortgesetzten Injektionen auf die Stärke 1:200, während vom Friedländer-Bacillus das Immunserum 1:1 den homologen Stamm agglutinierte, in beträchtlicher Verdünnung aber den Bacillus Herla, ohne dass jedoch dieses Serum den Friedländerschen Bacillus beeinflusste. Defalle sieht in diesen beiden Mikroben, von denen der eine in der Kultur enorme Schleimkapseln zeigt (Bac. Herla), während der andere so gut wie frei von eigentlichen Schleimhüllen ist, ein Beispiel für die große Bedeutung für das verschiedene Verhalten der Schleimkapseln. Jedenfalls ist hierbei bemerkenswert die agglutinogene Wirkung des Friedländerschen Bacillus, ohne dass er selbst agglutinabel ist. Dass Defalle mit seiner sozusagen naiven Vorstellung über die Bedeutung der Geißel nicht im Rechte ist, zeigt einfach das Verhalten des Choleravibrio, der eine Geißel trägt und im hohen Maße agglutinabel ist, ebenso wie das stark begeißelte Bacterium coli, bei dem man bekanntermaßen große individuelle Variationen findet. Defalle bringt aber ein anscheinend sehr beweisendes Beispiel für seine Annahme in der Immunisierung mit Bacillus mycoides und einer Varietät desselben, welche wenig beweglich, cilienarm ist und durch Kultur auf festen Nährböden aus reinem Sporenmaterial erhalten wurde. Die durch die Injektion der beiden Rassen gewonnenen Sera verhalten sich sehr verschieden. Während das Serum des Meerschweinchens immunisiert mit der reichbegeißelten Form nach zwei Injektionen jede Varietät agglutiniert, reagiert das Serum des anderen Tieres auf die modifizierte geißelarme Rasse im geringen Grade, mehr auf den geißeltragenden Bacillus. Es wäre somit die modifizierte Varietät weniger agglutinogen und gleichzeitig weniger agglutinabel, so dass das an sich schwache Serum noch immer die geißeltragende Form besser agglutiniert.

Smith & Reagh[24] glauben dem Bakterienkörper und den Geißeln verschiedene agglutinable Substanz, dementsprechend verschiedene Agglutinine zusprechen zu können; sie untersuchten den beweglichen Bacillus der Hogcholera und einen unbeweglichen, welchen sie identifizieren; das Serum des ersteren ist viel kräftiger als das des letzteren, verliert durch Absorption mit letzterem (Körpersubstanz) nichts an seiner Wirksamkeit für den beweglichen. Allem Anscheine handelt es sich um Partialagglutinine bei zwei nicht identischen Bazillen.

Dass gewissen Eigenschaften und Modifikationen der Hüllen eine Bedeutung zukommt, zeigt recht instruktiv Defalles Versuch mit Hefen und mit Sporen. Hefezellen, die eine sehr widerstandsfähige Hülle besitzen, liefern nach drei Monaten dauernder Autolyse unter Chloroform ein agglutinierendes Serum in der Verdünnung 1:80, während sonst

Hefeserum kaum in Verdünnungen über 1 : 1 wirksam ist. Dieselbe Förderung der agglutinogenen Wirkung hat Erwärmen der Hefe auf 115° zur Folge. Ebenso verhalten sich Sporen. Werden die zur Immunisierung verwendeten Sporen auf 115° erwärmt, so liefern sie auch im Gegensatze zu unveränderten Sporen ein viel stärker wirksames Serum. Gerade umgekehrt verhält es sich mit auf 115° erwärmten Bazillen als Immunisierungsmaterial; da gewinnt man entweder gar kein oder nur wenig agglutinierendes Serum. Die Versuche würden sich so erklären, dass bei den mit widerstandsfähigen Hüllen versehenen Sporen und Hefen die Erhitzung die Resorption der agglutinogenen Substanz fördert und daher reichlichere Agglutininbildung zustande kommt, während die starke Erhitzung der gewöhnlichen Bakterien eine Zerstörung oder solche Schädigung der agglutinogenen Substanz herbeiführt, dass die Agglutininbildung nur im geringen Grade zustande kommt. Aus diesen Versuchen geht aber nicht hervor, dass die wirksame Substanz gerade in den Hüllen gelegen wäre, wohl aber, dass die Beschaffenheit der Hüllen von nicht unwesentlicher Bedeutung ist, indem dieselbe das eine Mal — unerhitzte Sporen und Hefen — die Resorption der Körpersubstanz behindert, das andere Mal durch Erhitzen die Hülle durchlässiger wird und dadurch die Resorption der wirksamen Stoffe gefördert ist. Von der Sporenfärbungsmethode her wissen wir, dass die Sporenmembran sehr resistent und nicht durchlässig ist, dass diese Resistenz jedoch durch Erhitzen aufgehoben wird.

b) Die agglutinierende Substanz (das Agglutinin).

Soweit unsere bisherigen Kenntnisse reichen ist die agglutinierende Substanz des Serums eiweißartiger Natur. Die Anschauung Emmerich & Löws[25], dass die Agglutinine fermentartige Produkte der Bakterien seien, wurde bereits erwähnt, ebenso auch die von Malvoz[25] ausgesprochene Vermutung, dass dieselben (z. B. das Typhusagglutinin), ein im Stoffwechsel des Kranken entstandener Azokörper sei; die Agglutination durch chemische Substanzen ist unendlich schwer vereinbar mit der Spezifizität des Agglutinins, unter deren Berücksichtigung Gruber & Durham angenommen hatten, dass die wirksamen Substanzen des Serums von den Bakterien abstammen; wie oben angeführt, erlaubt die Vorstellung Ehrlichs ein analoges Entstehen der Agglutinine anzunehmen wie anderer Antikörper. Widal & Sicard[2] nahmen bereits an, dass die Agglutinine mit den Eiweißkörpern des Blutserums in Beziehung stehen und erkannten gewisse Beziehungen zu den Globulinen, indem alle Reagentien, welche die Globuline ausfällen, auch die Agglutinine fällen. Quantitative Differenzen im Eiweiß- resp. Globulinbestande der agglutinierenden Immunsera sind jedoch nicht nachgewiesen; Joachim[26] fand die Gesamteiweißmenge seines Diphtherieantitoxin-Pferdeserums nicht verändert, trotzdem das Euglobulin während der Immunisierung ums doppelte zugenommen hatte. Damit mag es auch zusammenhängen, dass Beljaeff[27] die physikalischen Konstanten der agglutinierenden resp. spezifische Phänomene erzeugenden Sera in denselben Grenzen schwanken sah wie de norma, so dass der Gehalt an Agglutininen auch unabhängig von der Gefrierpunktserniedrigung, dem spezifischen Gewichte und dem Brechungsexponenten sowie vom Alkalitätsgrade erscheint. Auch Winterberg konstatierte, dass das Typhusagglutinin ein den Globulinen ähnliches Verhalten zeigt.

Es wird durch Magnesiumsulfat und Ammoniumsulfat vollständig, durch Natriumsulfat fast vollständig, durch Natriumacetat, Kaliumnitrat unvollständig gefällt, während Natriumchlorid und Kaliumchlorat nur geringe Fällung erzeugen. Die Agglutinine sind nicht dialysierbar (Widal, Achard & Bensaude[28], Winterberg, Pick). Selbst durch Monate fortgesetzte Dialyse ergiebt nicht mehr als ein Verlust von ca. 10 %. Aus dem Dialysat sind sie durch Salzfällung zu gewinnen, sind durch Kalk, Bleizucker und Kalialaun nicht fällbar, und erscheinen gegen die Einwirkung von Säuren und Alkalien etwas empfindlicher als im Vollblute.

Pick fand bei seinen Untersuchungen, in welcher Fraktion der Globuline das Agglutinin enthalten sei, dass das Typhusagglutinin beim Pferde im Pseudoglobulin enthalten sei, während bei Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen ausschließlich das Euglobulin sich als der Träger der wirksamen Substanz erwies. Das Choleraagglutinin fand sich auch beim Pferde in einem bemerkenswerten Gegensatze zum Typhusagglutinin nahezu vollständig im Euglobulin, während das Pseudoglobulin nur der Fällung entgangene Reste oder gar keines enthielt. Analog fand Rodhain[29] die wirksamen Substanzen des Antistreptokokkenserums vom Pferde, auch das Agglutinin, im Euglobulin. Bei der Ziege fand sich das Choleraagglutinin ebenso im Euglobulin wie das Typhusagglutinin. Auch in Gemengen von Typhus und Choleraimmunpferdeserum oder von Typhusimmunpferdeserum und Choleraimmunziegenserum bewahrten die beiden Agglutinine ihre selbständigen Fällungsgrenzen; jede Substanz verhielt sich so, wie im betreffenden Serum allein. Die Unterschiede, welche die agglutinierenden Substanzen in ihrem Aussalzungsvermögen zeigen, lassen demnach nicht die Annahme zu, dass eine chemische Verschiedenheit im wirksamen Bestandteile vorliege, denn die Wirkung des Pferdeagglutinins und des Ziegenagglutinins auf Typhusbazillen ist immer dieselbe. Wohl aber berechtigt dieses Verhalten zur Annahme, dass die nicht spezifisch wirksamen Anteile verschieden sind.

Dieser markante chemische Unterschied zwischen dem Typhusagglutinin des Pferdes und demselben Agglutinin bei anderen Thieren und anderen Agglutininen bei demselben Tiere sei als eine interessante, wenn auch seltene Erscheinung besonders hervorgehoben; sie mag als extreme Differenz für die zweifellos bestehende Thatsache gelten, dass dieselben Agglutinine bei verschiedenen Tieren biologische, chemisch nicht eruierbare Unterschiede zeigen, ja dass beim selben Tier die Agglutinine ein und derselben spezifisch reagierenden Mikroben Verschiedenheiten zeigen; so sei hier an die Beobachtungen Wassermanns[19], Lipschütz[30] von der biologischen Verschiedenheit des Typhusagglutinins bei verschiedenen Tieren erinnert. Ein beredtes Beispiel ist ferner die Beobachtung Walkers[31], der bei Immunisierung mit verschiedenen Typhusstämmen am selben Tiere ebensoviele Agglutinationskurven nachweisen konnte, als Typhusvarietäten zur Immunisierung verwendet worden waren; hier haben allerdings die außerordentlich schwankenden Eigenschaften der agglutinablen Substanz ebenso Bedeutung. Bei der großen Variabilität der Bakterienkörper-Substanzen, wie solche durch die chemischen Analysen bekannt sind (vergl. Gotschlich, d. Handb. I. Bd.), erscheinen noch feinere Variationen ganz natürlich, die bei der agglutinogenen Wirkung im Tierkörper sich sozusagen widerspiegeln werden.

Das durch wiederholte Salzfällung gereinigte, eiweißarme Typhusimmunpseudoglobulin erwies sich nach Pick gegen Erhitzen viel wider-

standsfähiger, indem Temperaturen von 80—90° C ohne wesentliche Schädigung ertragen wurden, auch kurzes Kochen, sobald nur die Koagulation der Eiweißkörper (durch Zusatz von Harnstoff) verhindert wurde, während bei eintretender Koagulation der Pseudoglobulinlösung beim Erwärmen auf 75° bereits die feinflockigen Gerinnsel selbst bei sofortiger Lösung kein Agglutinin mehr enthielten; in Uebereinstimmung steht die Eigenschaft der Mischagglutinine, welche Temperaturen von 80° C vertragen (bei Proteus, RODELLA[7], 75 für Typhus, WIDAL & SICARD[27]) Das Choleraagglutinin des Euglobulins vom Pferde erwies sich viel empfindlicher, indem es Temperaturen von über 65° C nicht vertrug und die Zerstörung des Agglutinins bereits vor Koagulation des Euglobulin eintrat. Auch für andere Agglutinine, allerdings des Vollserums, ist eine größere Empfindlichkeit gegenüber höheren Temperaturen beobachtet worden; so wird das Tuberkuloseagglutinin (THELLUNG[32], ROMBERG[33]), das Agglutinin des Pestserums (KOLLE) bei 56° C zerstört.

PICK versuchte das Agglutinin des Pseudoglobulins durch wiederholte Ammonsulfatfällung und durch Alkohol möglichst zu reinigen; es erwies sich noch immer als Eiweißkörper.

Bei etwa 60% Alkoholgehalt fällt fast das gesamte Agglutinin aus. Der rasch filtrierte Niederschlag von 40 ccm Pseudoglobulin in 90 ccm Wasser mit wenigen Tropfen Sodalösung gelöst gab eine Lösung, die (mit Rücksicht auf die Verdünnung) nur mehr $^1/_8$ der ursprünglichen agglutinierenden Kraft enthielt (1 : 500 gegenüber 1 : 8000). Die Lösung enthielt nur Spuren koagulierbaren Eiweißes, gab schwache Biuretreaktion, deutliche MILLONsche Reaktion, keine Reaktion nach MOLISCH, keine Schwefelbleiprobe und war ohne Verlust durch Thonzellen zu filtrieren.

Den Verdauungsfermenten Pepsin, Trypsin und Papayotin widersteht das Agglutinin bei 24stündiger Einwirkung (WINTERBERG), während durch eine längere Trypsinverdauung (PICK) dieselbe bedeutend abnimmt, durch fünftägige Trypsineinwirkung vollständig vernichtet wird. Durch die Kultur verschiedener (nicht homologer) Bakterien, auch während längerer Zeit (durch 14 Tage, WINTERBERG), wurde das Agglutinin nicht wesentlich vermindert.

ASAKAWA[34] hält das Agglutinin für nichts anderes als modifiziertes Globulin und schlägt daher die Bezeichnung »Agglutinoglobulin« vor; er stützt seine Ansicht darauf, dass beim Filtrieren eines Gemenges von Typhusserumglobulin (durch Dialyse gewonnen) und einer Typhusbazillenaufschwemmung durch Papierfilter im Filtrat nicht nur das Agglutinin, sondern auch das Globulin fast vollständig verschwinde, ferner auf die Vernichtung des Agglutinationsvermögens bei Temperaturen, welche das Globulin koagulieren (75—80° C).

Diese Angaben ASAKAWAS sind, abgesehen davon, daß er auf die verschiedenen Globulinfraktionen keine Rücksicht genommen hat, a priori durch die großen quantitativen Differenzen zwischen Agglutinin und Globulin nicht als stichhaltig zu betrachten und erscheinen durch die Beobachtungen PICKS, auf welche er keine Beziehung genommen hat, bereits widerlegt. Die Menge des an der Agglutination beteiligten Serumglobulins ist eine so geringe, dass sie in keinem Verhältnis zum Gehalte des Serums an Gesamtglobulin steht.

ALEXIS WERNER & S. ISMAILOVA[35] fanden im agglutinierenden Serum einen größeren Eisengehalt als im Normalserum.

Ein Präparat, welches durch Erhitzen eines Gemenges von glycerinphosphorsaurem Eisen (oder irgend eines Ferrosalzes) mit glycerinphosphorsaurem Natron gewonnen war, gab in einer Lösung von 1 : 10000 spezifische Agglutination für Typhusbazillen, agglutinierte jedoch die durch Formol abgetöteten Typhusbazillen nicht, wohl aber wenn einige Tropfen filtrierter Typhusbouillon zugesetzt wurden. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass für die Agglutination zwei Substanzen notwendig wären, ein bestimmtes Eisenpräparat und ein lösliches Bakterienprodukt. Diese Annahme wird bereits durch die eine Thatsache hinfällig, dass mehrfach gewaschene Typhusbazillen, denen keine Spur von Kulturflüssigkeit anhaftet, in typischer Weise agglutiniert werden.

Es besteht kein Zweifel, dass es sich bei obigem Eisenpräparate um eine künstliche Agglutination handelt, aus der großen Gruppe der eiweißfällenden Körper, die wie ferrocyanwasserstoffsaures Natron und viele andere Körper, gewisse Farbstoffe, die Eigenschaft haben Bakteriensuspensionen zu fällen.

Wichtig ist die von Joos[16] konstatierte Thatsache, dass das Agglutinin (Typhus-) nicht als eine einheitliche Substanz zu betrachten ist, sondern dass sich aus dem Verhalten gegen höhere Temperatur und die ebenfalls durch die Resistenz gegen höhere Temperatur sich differenzierende Anteile der agglutinablen Substanz zwei Modifikationen ergeben, ein Agglutinin, welches bei 62° C nicht verändert wird und selbst bei ziemlich lange dauernder Erwärmung ($1\frac{1}{2}$ Stunden) auf 65° keine Veränderung erfährt, und ein zweites, das bei 60—62° C modifiziert wird; das erstere, thermostabil, hat seine Beziehung zur agglutinogenen Substanz α, welche bei 60—62° C zerstört wird, das andere, β-Agglutinin zum thermostabilen β-Agglutinogen; je nach dem Vorhandensein der beiden Agglutinine ergiebt sich die Reaktionsfähigkeit auf erwärmte Bakterien sowohl als auch ein wechselndes Verhalten, wenn das Serum auf 60—62° C erwärmt wird. Die widersprechenden Angaben, dass ein auf 60° C erhitztes Serum in seiner Wirksamkeit gleich geblieben oder modifiziert worden ist, finden dadurch ebenso ihre Erklärung, wie die verschiedenen Angaben über die Agglutination von auf 60—62° C erwärmten Bakterien durch dieselben Variationen der agglutinablen Substanz. Das β-Agglutinin wird beim Erwärmen auf 63° C unwirksam, aber nicht zerstört, es wird noch von den Typhusbazillen aufgenommen, dieselben werden aber nicht agglutiniert, sie verlieren sogar die Fähigkeit von einem frischen Serum agglutiniert zu werden. Dieselbe Modifikation haben Eisenberg[17] & Volk bereits früher bei Seris beobachtet, welche längere Zeit gestanden hatten (über Jahr und Tag), ferner bei Erwärmen auf 60° C (eine Stunde) bis 75° C, bei Einwirkung von Säuren und Alkalien und teilweise auch bei Formol- oder Harnstoffzusatz.

Der Zusatz von Laugen und Säuren hat ein vollständiges Verschwinden der Agglutininwirkung zur Folge. Bei geringem Säureüberschuss kann durch Neutralisation mit Natronlauge die Agglutinationskraft teilweise wiederhergestellt werden. Wie aber Eisenberg & Volk und Wassermann[19] gezeigt haben, zerstört Säure und Alkali das Agglutinationsvermögen nicht vollständig, wohl aber nimmt der Agglutinationswert um die Hälfte ab und tritt eine andere bemerkenswerte Erscheinung auf. Solche Sera verlieren die Fähigkeit, in starker Konzentration zu reagieren und erscheint auch in höheren Verdünnungen die Agglutination unvollständig.

So ergab ein Typhusimmunpferdeserum vom Titer 1 : 45000 bei Zusatz von $^1/_4$ Normalsalzsäure folgendes Verhalten nach 24 Stunden:

Verdünnung	$^1/_{10}$	k. A.*)
	$^1/_{100}$	g. Sp. v. A.
	$^1/_{1000}$	v. A.
	$^1/_{5000}$	f. v. A.
	$^1/_{10000}$—$^1/_{20000}$	unv. A.

darüber hinaus abnehmende Spuren von Agglutination.

Es tritt eine Art Hemmung der Agglutination in den konzentrierteren Verdünnungen ein, unter gleichzeitiger Abnahme der Höhe der Agglutination. Bei Zusatz verschieden dichter Bakterienaufschwemmungen zur selben Verdünnung eines Säureserums, z. B. 1 : 100, ergibt sich eine ähnliche Erscheinung, indem dünne Aufschwemmungen gar nicht agglutiniert werden, dichtere nur unvollkommen; bei noch stärkerer Verdünnung (1 : 400) findet bei einer Aufschwemmung von einer gewissen Dichte (in den Versuchen von E. & V. »einfachen«) eine Agglutination statt, die bei dünneren Aufschwemmungen successive schwindet. Säureserum 1/400 nach 24 Stunden:

1f.	Aufschw.	v. A.*)	$^1/_6$f.	Aufschw.	k. A.
$^1/_2$f.	»	f. v. A.	$^1/_8$f.	»	k. A.
$^1/_4$f.	»	Sp. A.			

Die Erscheinung geht parallel mit der bereits angeführten Thatsache, dass Typhusbazillen, die mit einem solchen Serum in Berührung gestanden, dabei nicht agglutiniert wurden, auch die Fähigkeit verloren haben durch unverändertes Serum agglutiniert zu werden. Letztere Erscheinung führt auch zur Erklärung des Vorganges der mangelhaften Wirkung eines solchen Serums; mit der Annahme einer derartigen Modifikation des Agglutinins, dass dasselbe wohl noch an das Bakterium herantritt, die Rezeptoren des Bakteriums besetzt, aber dabei keine Agglutination hervorruft, erklärt sich die Erscheinung; es ist, wenn man sich die Konstitution des Agglutinins mit einer haptophoren und einer funktionellen Gruppe vorstellt, erstere intakt geblieben, letztere verändert. In Analogie mit Modifikationen ähnlicher Art beim Toxinkomplement: Ambozeptor u.s.w. bezeichnet man dasselbe als »Agglutinoïd«; Man könnte somit am Agglutinin eine resistentere, die spezifische Bindung besorgende haptophore und eine labilere funktionelle, agglutinophore (EISENBERG & VOLK, A. WASSERMANN) Gruppe unterscheiden; prinzipiell folgt daraus, dass die Bindung der Substanzen das wesentliche an der Agglutination vorstellt. KOLLE[20] meint, dass es sich um eine Dissoziation der Substanzen handle. Da, wie wir noch zu erörtern haben, die Agglutination in zwei Phasen verläuft, die zweite allem Anschein nach physikalischen Gesetzen folgt, so wäre es möglich, dass der Verlust der Agglutination mit den Veränderungen kolloïdaler Flüssigkeiten zusammenhängt, die man an solchen, auch anorganischer Natur, bezüglich ihrer Koagulierbarkeit kennt (vergl. Abschnitt IX). Geht mit der Modifikation nun eine Steigerung der Affinität zur agglutinierbaren Substanz, so verbindet sich das Agglutinoïd rascher mit der agglutinablen Substanz, die nun nicht mehr vom intakten

*) v. A. = vollkommene Agglutination, k. A. = keine Agglutination, f. v. A. = fast vollkommene Agglutination, Sp. A. = Spuren von Agglutination.

Agglutinin besetzt werden kann — so bleibt die Agglutination aus — Hemmungszone; ist das Agglutinoïd, welches in diesem Falle als Proagglutinoïd zu bezeichnen ist, in geringerer Menge vorhanden, so wird dasselbe bei stärkerer Verdünnung des Serums so verdünnt, dass es nicht mehr nennenswert in Erscheinung treten kann, und nun tritt komplette Agglutination ein; wie bei der stärkeren Serumkonzentration eine Hemmung zustande kommt, so ist es auch bei sehr dünnen Aufschwemmungen: die geringe Menge von agglutinabler Substanz wird sofort von dem Proagglutinoïd besetzt und der Einwirkung des nicht modifizierten Agglutinins entzogen. Dabei zeigt sich, dass die Hemmungszone an Umfang zunimmt, je größer gleichzeitig die Abnahme des Agglutinationswertes geworden ist.

Ein auf 70° erwärmtes Typhusagglutinin vom ursprünglichem Titer 1 : 45000 ergab bei 1 : 100 gar keine, bei 1 : 500 unvollständige, bei 1 : 10000 und 1 : 5000 Spuren, und bei 1 : 10000 gar keine Agglutination.

Solches modifiziertes Agglutinin kann aber auch bestehen, ohne dass eine Steigerung der Affinität gleichzeitig damit verbunden wäre, sondern beide Substanzen die gleiche Avidität besitzen (Synagglutinoïd); in einem solchen Falle wird kaum jemals vollkommene Agglutination bestehen, da immer ein Teil der Bakterien sich mit dem Agglutinoïd verbindet, daher immer unagglutinierbare neben agglutinierten sich finden; es wird auch keine deutliche Hemmungszone auftreten, sondern eine innerhalb einer weiten Zone verbreitete unvollständige Agglutination. A. Wassermann, der eine derartige Erscheinung bei einem alten (1 J.) mit Karbol konservierten Choleraserum beobachtet hat, macht auch darauf aufmerksam, dass ein solches Serum bei mehreren Untersuchungen ein wechselndes und unregelmäßiges Bild giebt, indem das eine Mal in einer Verdünnung gerade mehr vom Agglutinoïd gebunden worden war, das andere Mal mehr vom intakten Agglutinin, daher in einem Versuch kaum eine Agglutination zustande gekommen, das andere Mal eine weit stärkere, unvollständige eingetreten ist.

Ein derartiges Serum ist begreiflicherweise für die Praxis der Bakteriendiagnostik unbrauchbar; im trockenen Zustande halten sich, wie praktische Erfahrungen bei der Typhusdiagnostik gezeigt haben, die Agglutinine; Untersuchungen von Jacobsthal[36] ergaben, wie die Erfahrungen am getrockneten Pariser Pestserum, dass die agglutinierende und präzipitierende Eigenschaft durch vorsichtiges Trocknen (Kolle für Choleraserum) unverändert bleibt. Zur Konservierung von agglutinierenden Seris ist diese Methode sehr zu empfehlen (Trocknen im Vacuum bei Temperaturen von 27°—30° C.). Schwoner[37], Lipstein[38], Shiga[39] hatten auch bei Diphtherie- resp. Dysenteriebazillen agglutinierenden Seris Agglutinoïde beobachtet.

Nach den Umständen und Ursachen, welche wir für das Entstehen des Agglutinoïds kennen, würde der Zerfall, der Abbau des Agglutinins zuerst damit beginnen, dass bei noch erhaltener Bindungsfähigkeit die sichtbare Agglutination nicht mehr eintritt.

In ihrer Wirkung ähnliche Modifikationen des Agglutinins scheinen unter noch nicht genauer bekannten Verhältnissen auch frühzeitig zu entstehen und in ganz frischen Seris enthalten zu sein. Bekannt ist die Beobachtung Bails[40], dass die Typhusbazillen des Peritonealexsudates beim Meerschweinchen von einem aktiven Typhusimmunserum nicht

agglutiniert werden, außer in starker Konzentration (unter 1:20); gleichzeitig bleibt auch die Bindung des Agglutinins an die Bakterienzellen aus, indem ein Serum, welches mit solchen Exsudatbakterien in Berührung war, nichts von seiner Agglutinationskraft eingebüßt hat. Bei Choleravibrionen wurde dieses Verhalten der Vibrionen des Exsudates nicht beobachtet. Eine tiefergehende Veränderung der BAILschen Exsudatbakterien besteht nicht, denn nach der 1. Generation sind sie normal agglutinabel. Auf den Zeitpunkt, wann die Inagglutinabilität eintritt, gerichtete Versuche ergaben, dass dies ungefähr vier Stunden nach der Injektion der Typhuskultur der Fall ist, also sehr frühzeitig. Nachdem uns aber die Anfänge der Agglutininbildung noch ganz unklar sind, in den bisher vorliegenden Untersuchungen immer nur nach fertigem Agglutinin gefahndet worden ist und noch nie auf nur die Bakterien bindende i. e. inagglutinabel machende Stoffe, so lässt sich die Annahme nicht von der Hand weisen, dass im Peritonealexsudat eine Vorstufe des Agglutinins existiert, welche sich wie ein Agglutinoïd verhält. Auch frische Immunsera können bei konzentrierter Anwendung eine Hemmungszone aufweisen; bereits GRÜNBAUM[41] giebt an, dass in einem Falle die Agglutination bei stärkerer Verdünnung des Serums besser ausgeprägt war, als bei geringerer; eigens darauf gerichtete Untersuchungen VOLKS und DE WAELES[42] führten zu dem Ergebnis, dass thatsächlich auch in frischem Immunserum bei Anwendung hoher Konzentrationen Hemmungen eintreten. In letzteren Fällen kam teilweise sehr frisches Serum zur Anwendung, welches noch bakteriolytische Veränderungen neben der Agglutination hervorrief. Ob diese Hemmung sehr frischer Sera zusammenhängt mit der Zeit der Blutentnahme nach der letzten Injektion, insofern, dass hier Vorstufen des Agglutinins vorlägen, oder ob diese hemmenden Substanzen immer als zu Agglutinoïden umgewandelte fertige Agglutinine zu betrachten sind, ist noch nicht untersucht. Letzteren Vorgang beobachtete in frischen Seris, namentlich im hochwertigen WASSERMANN nicht selten; hier geht gleichzeitig eine Abnahme der Agglutination in den ersten Tagen mit einher, worauf dann eine gewisse Konstanz des Titers eintritt. Bekannt ist die Agglutinoïdbildung beim längeren Stehen der Sera; sie wurde auch von SHIGA bei einem älteren Dysenterieserum, von SCHWONER bei Diphtherieagglutinin in derselben Weise unter Bildung einer Hemmungszone beobachtet. Jüngst hat SCHELLER[42a] auch für Normalagglutinine selbst frischer Normalsera die Bildung von Agglutinoïden, ihre Hemmungswirkung auch für Immunagglutinine erwiesen.

Beim spontanen Abbau des Agglutinins tritt derselbe zunächst an der funktionellen Gruppe auf, welche an sich labiler, auch sonst durch äußere Einflüsse leichter geschädigt wird; wie aus den gegebenen Andeutungen hervorgeht ist es auch möglich, dass sich ähnlich verhaltende Vorstufen auch bei der Entwicklung des Agglutinins entstehen. Zweifellos ist auf diese Verhältnisse bei der praktischen Anwendung der Agglutination als Serodiagnostik Rücksicht zu nehmen und diese Eventualität einer »hemmenden« Eigenschaft des Serums in starker Konzentration (1 : 10) zu beachten; es kann, wenn in einem solchen Falle höhere Verdünnungen nicht geprüft werden, bei der GRUBER-WIDALschen Reaktion ein positives Resultat vollständig verdeckt werden; es erscheint gar nicht unwahrscheinlich, dass in manchen Fällen von Typhus, wo das Serum 1 : 10 keine oder eine unvollständige Reaktion gab, solche Irrtümer vorgefallen sind.

Nach den obigen Erörterungen erscheint es sehr wünschenswert, dass in den negativen Fällen Gruber-Widalscher Reaktion auch darauf gesehen werde, ob nicht eine Beeinflussung der Typhusbazillen im Sinne der Nichtagglutinabilität durch Bindung von Agglutinoïden stattgefunden hat, denn es wäre möglich, dass sich solche unter Umständen auch im Krankenserum finden. Wir dürfen nicht vergessen, dass der Vorgang der Bindung der reagierenden Substanzen nach unseren bisherigen Kenntnissen nicht nur als das Primäre, sondern auch als das Wesentliche der Reaktion zu betrachten ist, dessen Nachweis als einer typischen Agglutination gleichwertig zu beurteilen ist: Inagglutinabilität solcher durch das Krankenserum nicht agglutinierter Bazillen würde die eingetretene Bindung erweisen.

Bail kam bei seinen Untersuchungen zu einer anderen Vorstellung über den Bau des Agglutinins; er glaubt durch Erwärmen des Serums auf 75° eine vollständige Trennung der haptophoren Gruppe als spezifisch wirksamen Anteil, analog dem Ambozeptor, von einem zweiten nicht spezifischen Anteil erweisen zu können; er benannte den ersteren als »Agglutinophor«, den letzteren als »Hemiagglutinin«. Seine Versuche sind jedoch zu wenig beweisend; er arbeitete zweifellos mit zwei nach den Untersuchungen von Joos über thermostabiles und thermolabiles Agglutinin verschiedenen Seris, dehnte die Beobachtungszeit der Versuche nicht entsprechend lang aus und hat vielleicht auch Effekte normaler Agglutinine als Komplettierungen aufgefasst; übereinstimmend wird sonst von den Autoren angegeben und eigene Untersuchungen bestätigen es, dass, wenn die Agglutinationskraft eines Serums durch Erhitzen zerstört ist, dieselbe nicht mehr hervorgerufen werden kann. Bail hat für den von ihm zuerst konstatierten Anteil des Agglutinins als einer die Bakterien nur in spezifischer Art bindenden Substanz, den er infolge seiner Vorstellung als »Agglutinophor« benannt hat, die Wahrung der Priorität gegenüber »Agglutinoïd« (Eisenberg & Volk) beansprucht. Gerade in Berücksichtigung des »Ueberflusses an Namen, über den die Immunitätslehre verfügt«, ist es entsprechend, die Bezeichnungen so zu wählen, dass die entsprechenden Analogieen zwischen ähnlichen Verhältnissen dabei ihren Ausdruck finden; demnach erscheint es zweckmäßig, die funktionelle Gruppe des Agglutinins als »agglutinophore« gegenüber der haptophoren, in ihrer Wirkung zunächst unsichtbaren Gruppe zu bezeichnen und die Modifikationen des Agglutinins, bei welchen die funktionelle Gruppe nicht in Aktion tritt, als »Agglutinoïd«, analog zu den bekannten sich ähnlich verhaltenden Modifikationen wie Toxoïd, Komplementoïd u. s. w. zu benennen.

Asakawa[34] giebt eine nähere Ausführung über die Vorstellung von dem Entstehen und der Bildung des Agglutinins, die wir zum Schlusse als Vereinigung der bekannten Thatsachen mit der Ehrlichschen Seitenkettentheorie (vergl. Ehrlich & Morgenroth d. Handb. Bd. IV) anführen wollen, und zwar unter Beibehaltung der bisherigen Nomenklatur und gewisser Ausdrücke. Gewisse Gewebszellen haben Rezeptoren (A), welche zur agglutinablen Substanz der Bakterien (B) eine Affinität besitzen, wodurch diese Substanz B die Zellrezeptoren A besetzt; die Bindung A-B veranlasst Neubildung und Ueberproduktion derselben Zellrezeptoren (A), die schließlich frei werden, ins Blut gelangen und sich mit dem Serumglobulin und zwar mit einem Anteil desselben (G) binden; A-G wäre das Agglutinin (soweit wir es jetzt auch gereinigt kennen); A als abgestoßener Zellrezeptor (Seitenkette) besäße noch eine freie

Valenz-A-G, wodurch die Bindung der Bakterien B-A-G, die Agglutination zustande kommt; der Zellrezeptor A ist hier analog wie von ASAKAWA als mit zwei Valenzen (Zelle resp. Globulinteile und Bakterien) gedacht; die Bezeichnung »Agglutinogen«, welche ASAKAWA für denselben vorschlägt, ist wohl ganz unzweckmäßig und besser für die Substanzen des Bakteriums gebraucht, welche von demselben gebunden werden und für seine Neuproduktion den Reiz abgeben, für die »agglutinogene« Substanz in der vorliegender Darstellung.

Mit Bakterienagglutininen ist es bisher nicht gelungen (KRAUS[42b], WASSERMANN) Antiagglutinine zu erzeugen, was sich aus ihrer ausschließlichen Beziehung zu den Bakterien im Gegensatz zu den Hämagglutininen sehr gut erklärt.

c) Ueber die Bindung des Agglutinins und der agglutinablen Substanz.

Mit der Klarlegung der Bedingungen, der quantitativen Verhältnisse, unter welchen die Vereinigung des Agglutinins und der agglutinogenen Substanz der Bakterien erfolgt, haben sich namentlich die Arbeiten JOOS[43] und von EISENBERG & VOLK beschäftigt. JOOS hat die von BORDET[44] zuerst entdeckte Bedeutung des Kochsalzes für das Zustandekommen der Agglutination näher verfolgt; seine schönen Versuche wirkten sehr aufklärend und fanden bezüglich der Vorgänge der chemischen Bindung eine weitere Erklärung und wesentliche Erweiterung in den Versuchen EISENBERGS & VOLKS. BORDET hat gezeigt, dass zum Eintritt der Agglutination eine kochsalzhaltige Flüssigkeit notwendig ist; er hat diese Beziehung in Analogie gesetzt mit der Sedimentierung von feinsten Thonaufschwemmungen in Wasser bei Zusatz von Kochsalz. JOOS bestätigte zunächst den Versuch BORDETS, wonach salzfreie Bazillen und salzfreies agglutinierendes Serum in Konzentrationen, welche sonst prompt agglutinieren, keine Reaktion geben, dass jedoch solche Bakterien Agglutinin aufgenommen haben, indem sie für sich, unagglutiniert in eine Kochsalzlösung übertragen, agglutinieren.

Zum Gelingen des Versuches ist es nach JOOS notwendig, die Bazillen in destilliertem Wasser mehrmals zu waschen oder durch Dialyse salzfrei zu machen, ebenso das Serum; Versuche in unserem Institute überzeugten uns, dass mehrmaliges Waschen der Bakterien mit destilliertem Wasser, ferner die Herstellung hoher Verdünnungen bei einem hochwirksamen Serum (1:40000) mit destilliertem Wasser ausreichen. Setzt man einer Aufschwemmung salzfreier Typhusbazillen in salzfreiem Serum eine Spur von Salz zu, so treten die charakteristischen Flocken auf, und es kommt zur Sedimentierung. Die salzfreien Bazillen des salzfreien Serumgemenges zeigen unter dem Mikroskop ungeschmälert ihre Eigenbewegung, sie sind erfolgreich auf Nährböden übertragbar, ihre Geißeln lassen sich färben. Und doch ist an solchen Bakterien eine Veränderung vorgefallen, denn wenn man die Bazillen durch Zentrifugieren gewinnt und in physiologische Kochsalzlösung einträgt, so agglutinieren sie, und die nach dem Zentrifugieren über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit giebt bei Zusatz von Typhusbazillen und Kochsalz keine Agglutination; es geht aus diesen Versuchen hervor, 1. dass ohne Salz die Agglutination nicht zustande kommt, dass aber 2. in salzfreiem Gemenge die Bazillen das Agglutinin aufzunehmen imstande sind, doch bleibt der sonst mit der Vereinigung der beiden Substanzen auftretende sinnfällige Effekt, die Agglutination, aus; die Bakterien können das Agglutinin

aufnehmen und bei gewissen Konzentrationsverhältnissen der Flüssigkeit in dem Maße entziehen, dass dasselbe keine Agglutinationskraft mehr, auch nicht bei Salzzusatz besitzt. Die zum Eintritt der Agglutination nötigen Salzmengen sind so gering, dass Joos daraus die Existenz einer wahren chemischen Reaktion annimmt gegenüber der Anschauung Bordets, nach welcher der Salzzusatz eine Veränderung in der Molekularattraktion zur Folge hätte. Da ferner die Menge des Niederschlages mit der Salzmenge zunimmt, das Salz aber nicht in der freien Flüssigkeit (von Friedberger widersprochen), sondern in dem Bakterienniederschlage sich findet, und Agglutination in salzfreier Lösung eintritt, falls nur die Bakterien Salz enthalten, schließt Joos, dass dasselbe in die chemische Verbindung der agglutinierenden und agglutinierbaren Substanz eintritt.

Friedberger[45] führt in Bestätigung der Angaben Joos' an, dass das ClNa auch durch andere anorganische (Kalibromid, Kaliumbiphosphat) und auch organische (Asparagin, Traubenzucker) krystallinische Körper ersetzt werden kann, deren Einwirkung allerdings verschieden stark ist. Friedberger findet die Schnelligkeit des Eintrittes der Agglutination bei dialysierten Kulturen abhängig vom Salzgehalt der Flüssigkeit und erkennt in der Beteiligung der Salze bei der Agglutination keine chemische Verbindung. In der Erwiderung hält Joos[46] an der chemischen Natur der Verbindung fest, bezieht sich auf die Doppelsalz- und Additionsverbindungen; er unterscheidet am Vorgange der Agglutination zwei Phasen: 1. Vereinigung (Fixierung) des Agglutinins an der agglutinablen Substanz der Mikroben und 2. die Vereinigung der mit Agglutinin beladenen Mikroben zu Flocken — die Niederschlagsbildung, welche einem chemischen Niederschlage zu vergleichen ist. In einer folgenden Mitteilung entwickelt Joos[46] die Thatsachen, welche für eine chemische Verbindung sprechen; so soll dieselbe Menge Agglutinins niedergeschlagen werden, was, wie die späteren Versuche Eisenbergs & Volks ergaben, nun unter den von Joos eingehaltenen Bedingungen, Minimalwerte der Serumverdünnung, wirklich zutrifft.

Bei der Variation dieser Bedingung findet er nun Unterschiede in der Stabilität der eingetretenen Verbindung, indem diejenige, welche das Minimum der agglutinierbaren und das Maximum der agglutinierenden Substanz enthält — Maximalverbindung sehr stabil ist, sich mit neuen Mengen agglutinierbarer Substanz vereinigen kann, und so neue Verbindungen bildet, während die Verbindungen mit den geringsten Mengen Agglutinin wenig stabil sind. Die geringe Stabilität zeigt sich im Ausbleiben einer Reagglutination, nachdem man den Agglutinationsniederschlag nach Zentrifugieren in destilliertes Wasser eingetragen hat. Giebt man zur selben Menge von Bakterienaufschwemmung und ClNa steigernde Mengen von verdünntem Serum, so wird von einer gewissen Grenze an Agglutination eintreten, ob in einfacher oder zweimal mehrfacher Menge Agglutinin enthalten ist. Schwemmt man die zentrifugierten Niederschläge in destilliertem Wasser auf, so werden diejenigen, welche von Gemengen herrühren, in denen gerade die Bindung eingetreten ist, nicht mehr reagglutinieren, die Flüssigkeit bleibt trübe, während die Aufschwemmungen von Gemengen, die größere Serummengen enthalten haben, sofort eine Reagglutination zeigen. Joos findet auf diese Weise Unterschiede in den Niederschlägen, die er demnach für verschiedene Verbindungen erklärt, stabilere und labilere, welche letztere leicht durch Wasser zersetzt werden können. Da Konzentration und Wärme, Faktoren, welche chemische Reaktionen beeinflussen, auch

bei der Agglutination Bedeutung haben, so erblickt Joos darin ein weiteres unterstützendes Moment für seine Auffassung von der chemischen Verbindung. »Ein Molekül agglutinierbarer Substanz binde eine ganz bestimmte Menge agglutinierender Substanz und Salz«, lautet ein Gesetz, »ein Molekül agglutinierbarer Substanz kann sich mit verschiedener Menge agglutinierter Substanz verbinden, um verschiedene Zusammensetzungen zu liefern« (Gesetz der multiplen Proportionen): dieses andere Gesetz besteht, wie Eisenberg gezeigt hat, nur scheinbar; richtig ist, dass die Reaktion (Bindung) je nach den relativen Konzentrationen der reagierenden Substanzen abläuft, was im folgenden aus den Versuchen von Eisenberg & Volk erhellen wird.

Außer Kochsalz können nach Joos' zweiter Mitteilung in Uebereinstimmung mit Friedberger auch die meisten Alkali- und Erdalkalisalze die Verbindung des Agglutinins mit der agglutinierbaren Substanz hervorrufen und die Flockenbildung veranlassen.

Unter den Salzen einer und derselben Reihe, Chlorid, Jodid, Bromid z. B., giebt es jedoch Unterschiede, indem sich die Agglutination in den Chloridlösungen rascher vollzieht als in denen des Jodid oder Bromid; es scheint, dass das Salz durch seine Säure radikal wirkt. Die Salze zweier verschiedener Metalle zeigen häufig keinen Unterschied z. B. die Haloïdsalze des K mit denen des Na und NH_4.

KCl erzeugt die Agglutination in derselben Weise wie NaCl oder NH_4Cl, dasselbe gilt für NaBr, KBr und NH_4Br, für NaI, KI und NH_4I.

Die Salze einer und derselben Base mit verschiedenen Säuren ergeben nach Joos Verschiedenheiten.

Je nach der Art der Säure erscheint die Agglutination mehr oder weniger rasch in großen Flocken oder feinen Gerinseln, die sich in verschiedenen Zeiten erst absetzen.

Altobelli & Memmo[48] vermuten, dass den mineralischen Substanzen eine gewisse Bedeutung für die Agglutination entweder dadurch zukommt, dass sie chemisch auf Proteïne einwirken und sie niederschlagen, oder dass sie die Vorgänge der Osmose zwischen Mikroorganismen und flüssigen Medien begünstigen, oder die Beziehungen der Adhäsion und Attraktion ändern.

Eingehendere Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Salze könnten insofern zu Resultaten führen, ob sich ähnliche Beziehungen ergeben oder nicht, wie sie W. Pauli[49] überhaupt für die Beziehungen der Salzionen und Eiweißkörper statuiert hat, wonach die Kationen fällen, die Anionen die Fällung hemmen*). Die Untersuchungen Bordets & Joos' lassen keinen Zweifel, dass bei der Agglutination zwei getrennte Phasen ablaufen, die eine der Bindung der beiden reagierenden Körpers, die andere, welche im Eintritt des sinnfälligen Phänomens der Verklumpung und Sedimentierung, der Niederschlagsbildung besteht.

Bevor wir auf die Frage der Natur des neuen chemischen Körpers eingehen, die Entstehung eines solchen nimmt Joos an, wollen wir noch früher der Art der chemischen Bindung nachgehen, zumal Joos bereits das eigentümliche Verhältnis konstatiert hat, dass dieselbe Menge agglutinabler Substanz sich mit verschiedenen Mengen Agglutinins verbinden kann. Für diese Frage hat einen tiefen Einblick die Arbeit von Eisenberg & Volk gebracht.

*) Die jüngsten Untersuchungen von Neisser & Friedmann[59] haben nun solche Beziehungen festgestellt.

Sie prüften zunächst, um die quantitativen Gesetze der Bindung zu ergründen, bei gleichbleibenden Mengen agglutinierbarer Substanz wechselnde, steigende Mengen Agglutinins und untersuchten die von den agglutinierten Bakterien abzentrifugierte Flüssigkeit auf Vorhandensein oder Fehlen von Agglutinin. Die Differenz zwischen ursprünglich zugegebener und der nachher vorgefundenen Agglutininmenge ergab die Menge des absorbierten Agglutinins, das Verhältnis der absorbierten zur zugegebenen Agglutininmenge ergab den relativen Grad der Absorption, den Absorptionskoëffizienten.

Zur quantitativen Auswertung dieses Verhältnisses bedienten sie sich der Aufschwemmung einer Agarkultur von Typhusbazillen in 15 ccm Flüssigkeit, welche Aufschwemmung durch Zugabe der jeweiligen Serumkonzentration in derselben Menge auf das doppelte Volumen gebracht wurde. 1 ccm der einfachen Aufschwemmung bildete die Einheit, auf welche als Einheit des Agglutinins jene geringsten Mengen des Serums bezogen wurden, welche gerade hinreichten, in 24 Stunden unvollkommene Agglutination hervorzurufen, d. h. zur Bildung eines deutlich abgegrenzten Niederschlags mit leichter Trübung der darüberstehenden Flüssigkeit zu führen.

Die Versuche mit Pferdeserum von 20000 und 15000 Agglutinationseinheiten ergaben nun, dass bis zur Verdünnung 1 : 300 die Agglutinine vollständig absorbiert werden.

Tabelle I.

Absorptionsverhältnisse des »Zoroaster«-Serums
I. Ag.-W. = 20000 Ag.-E.

Absorptions-koëffizient	Absolute Absorption	Dargereichte Agglutininmenge im Ag.-E.	Serum-verdünnung
$^1/_{10000}$	2	2	$^{20}/_{20}$
$^1/_{1000}$	20	20	$^{20}/_{20}$
$^1/_{500}$	40	40	$^{20}/_{20}$
$^1/_{300}$	67	67	$^{20}/_{20}$
$^1/_{100}$	200	180	$^{18}/_{20}$
$^1/_{50}$	400	340	$^{17}/_{20}$
$^1/_{10}$	2000	1500	$^{15}/_{20}$
$^1/_2$	10000	6500	$^{13}/_{20}$
$^1/_1$	20000	11000	$^{11}/_{20}$

Zur Erläuterung diene:

Im Röhrchen mit der Serumverdünnung $^1/_{10}$ enthielt jeder ccm 2000 Agglutinationseinheiten, in der überstehenden Flüssigkeit konnten in 1 ccm 500 Ag.-E. nachgewiesen werden, somit betrug die absolute Absorption 1500. Koëffizient $^{15}/_{20}$.

Sehr ähnliche Verhältnisse ergeben sich für die Absorption bei einem höherwertigen Typhusimmunserum vom Pferde von der Stärke 1 : 45000, wie es die nebenstehende Tab. III zeigt.

Die Absorptionsverhältnisse sind fast identisch und wir sehen, dass bis zu einer gewissen Serumkonzentration etwa bis 1 : 300 alles Agglutinin absorbiert wird, darüber hinaus immer ein Rest von Agglutinin in der Flüssigkeit zurückbleibt, und wenn auch die absolute Absorption an Agglutinin fortwährend steigt, so wird doch mit steigender Kon-

Tabelle III.

Absorptionsverhältnisse des »Zoroaster«-Serum III. Ag.-W. = 45000 Ag.-E.

Serumverdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptionskoëffizient
1/20000	2	2	20/20
1/2000	22	22	20/20
1/1000	45	45	20/20
1/600	75	75	20/20
1/500	90	89	ca. 20/20
1/200	225	210	19/20
1/100	450	400	18/20
1/20	2250	1650	15/20
1/4	11250	6750	12/20
1/2	22500	12500	11/20
1/1	45000	22500	10/20

zentration verhältnismäßig immer weniger gebunden, der Absorptionskoëffizient wird kleiner. Die Bakterien können eine viel größere Menge Agglutinin aufnehmen als sie zu ihrer Verklumpung benötigen. Diese Thatsache hat Joos ebenfalls beobachtet und als Ausdruck chemischer Verbindungen in proportionalen Verhältnissen zu deuten versucht.

Bei anderen Immunseris fanden Eisenberg & Volk die Absorptionsverhältnisse wieder anders, so z. B. bei einem Kaninchen-Typhusimmunserum mit dem Agglutinationswert 1000. Hier treten erst bei der Verdünnung 1 : 50 freie Agglutinine in der Flüssigkeit auf und selbst in Verdünnung 1 : 2 wird auch nur die Hälfte des dargebotenen Agglutinins gebunden. Bei einem Choleraserum ergab sich ein ähnliches, wenn auch modifiziertes Bild, aber immer dieselbe Thatsache, dass mit hoher Konzentration die absolute Absorption zwar steigt, der Absorptionskoëffizient jedoch sinkt. Sieht man aus den angeführten Versuchen bereits, dass die Konzentration des Agglutinins teilweise ausschlaggebend ist, so geht das sehr deutlich aus einer anderen Versuchsreihe hervor, bei welcher die Menge der agglutinierbaren Substanz gewechselt wurde. Es ist nämlich durchaus nicht der Fall, dass etwa die doppelte Menge agglutinierbarer Substanz die doppelte Menge Agglutinin verbraucht, sondern die Absorption erfolgt nur im Verhältnis der relativen Verdünnung des Agglutinin. Wenn man also z. B. (Tab. X, Eisenberg & Volk) eine doppelte Bakterienmenge verwendet, so steigt der Absorptionskoëffizient, da gleichzeitig eine Verdünnung des Agglutinins für die vorhandene Bakterienmenge wie 1 : 2 eintritt, von $^{10}/_{20}$ auf $^{11}/_{20}$, oder wenn die vierfache Aufschwemmung verwendet wurde, da nun derselben Menge Agglutinin eine viermal größere Menge von Bakterien gegenübersteht, somit das Agglutinin sich wie in einer Serumverdünnung 1 : 4 verhält, der Absorptionskoëffizient auf $^{12}/_{20}$. Umgekehrt zeigt es sich auch, dass bei Anwendung dünnerer Aufschwemmungen als der als Basis der Berechnung angenommenen eine Aenderung der Absorptionsverhältnisse im umgekehrten Sinne eintritt. Es besteht nun eine relative Konzentration des Agglutinins, da z. B. bei Verwendung von $^1/_5$facher Aufschwemmung eine Serumverdünnung 1 : 10 sich zur Menge der Bakterien wie eine Serumverdünnung 1 : 2 zur Normalaufschwemmung verhält.

Zur Erläuterung sei darüber Tabelle IX aus Eisenberg-Volk angeführt.

Tabelle IX.

Absorptionsverhältnisse des »Zoroaster«-Serums III (Ag.-W. = 45000 Ag.-E. bei $^1/_5$facher Aufschwemmung.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorption-koëffizient	Entspricht bei einfacher Aufschwemmung der Serumverdünnung
$^1/_{3000}$	15	15	$^{20}/_{20}$	$^1/_{600}$
$^1/_{1000}$	45	44	$^{19 \cdot 5}/_{20}$	$^1/_{200}$
$^1/_{600}$	75	67	ca. $^{18}/_{20}$	$^1/_{100}$
$^1/_{100}$	450	330	$^{15}/_{20}$	$^1/_{20}$
$^1/_{10}$	4500	2500	$^{11}/_{20}$	$^1/_2$

Die Tabelle zeigt gleichzeitig, dass die Menge der agglutinierbaren Substanz einen relativ geringen Einfluss auf die Höhe der Absorption hat. Bei der Eigenschaft der agglutinierbaren Substanz sich mit Agglutininen, wollen wir sagen zu »überladen«, ist der Absorptionskoëffizient bei der $^1/_5$fachen Aufschwemmung nur unbedeutend geringer als bei einfacher Aufschwemmung bei derselben Serumkonzentration. Tab. III ergiebt bei 1:100 Serumverdünnung und einfacher Aufschwemmung absolute Absorption 400, Tab. IX bei gleicher Serumverdünnung und $^1/_5$facher Aufschwemmung Absorption von 330 Absorptionseinheiten. Aus diesem Versuch geht bereits hervor, dass es nicht möglich ist eine vollständige Absorption eines Serums mit einmaligem Einbringen der Bazillen zu erreichen, denn wenn man (Tab. II) bei konzentriertem Serum auch die zehnfache Aufschwemmung in 1 ccm einträgt, so erfolgt doch dabei erst eine Absorption im Verhältnis wie bei $^1/_{10}$ Serumverdünnung, d. h. $^3/_4$ des Agglutinins wird absorbiert.

Die Eintragung so großer Bakterienmengen, um die Absorption des Gesamtagglutinin zu erreichen, ist methodisch unmöglich und gelingt nur so, dass successive nach Dekantierung der agglutinierten Bazillen das darüberstehende Serum neuerdings in einem Röhrchen mit frischen Bakterien versetzt wird und man diesen Vorgang mehrmals wiederholt. Das Pferdeserum vom Versuch Tab. III ist auf diese Weise bei der 7.—8. Passage als absolut agglutininfrei herzustellen. Bail musste in seinem Versuche die Absorption 17 mal wiederholen, um eine agglutininfreie Flüssigkeit zu erzielen. Dass die agglutinierbare Substanz keine absolute konstante Kapazität für das Agglutinin besitzt, geht auch noch aus einer anderen Anordnung des Versuches hervor. Wenn man Bazillen in eine bestimmte Serumkonzentration einträgt, agglutinieren lässt, abzentrifugiert, wäscht und neuerdings aufschwemmt und wieder Serum in verschiedener Konzentration aussetzt, so ergiebt sich, dass solche Bakterien, die bereits Agglutinin aufgenommen haben, noch weiter solches aufnehmen können, nicht nur bei Zugabe derselben Serumkonzentration, sondern auch einer niedrigeren. Die Aufnahme ist geringer, je höher die ursprüngliche Serumkonzentration war und je niedriger die nachträglich zugegebene ist. Wenn auf Bakterien, die in hohen Serumkonzentrationen waren, sehr niedrige Agglutininkonzentrationen einwirken, so nehmen sie nichts mehr auf, sondern im Gegenteil, sie geben Agglutinin an die Flüssigkeit ab (Tab. XI, Eisenberg-Volk).

Wie oben bemerkt, ist die Beobachtung, dass agglutinierte Bakterien an eine agglutininarme Flüssigkeit Agglutinin abgeben, von Förster [50], dann von Hahn & Trommsdorf [51] gemacht worden;

Tabelle XI.

(»Zoroaster«-Serum I. Ag.-W. = 20000 Ag.-E.)

Ursprünglich zugegebene Ser.-Kz.	Nachträglich zugegebene Serumkonzentration					
	1/2	1/10	1/50	1/200	1/1000	1/10000
1/1	5000	1000	200	100	—	—
					Abgabe	Abgabe
1/300	5000	1200	240	150	18	8
1/500	6000	1500	320	180	20	2

Landsteiner & Jagič bestätigten dieselbe. Auch Joos hat dieselbe Erscheinung vor sich gehabt, dass dieselbe Menge agglutinabler Substanz ganz ungleiche Mengen Agglutinin binden kann, dass je nach der Menge des aufgenommenen Agglutinins bei neuerlicher Aufschwemmung Reagglutination eintritt oder nicht eintritt, was er als Minimal- und Maximalverbindungen und als den Ausdruck für chemische Verbindungen in bestimmten Proportionen hielt. Eisenberg & Volk zeigten mit derselben Methode ferner, dass die Bindung der beiden Substanzen ziemlich unabhängig von Zeit und Temperatur erfolge, indem bereits nach 5 Minuten bei 37° und 2 Stunden bei 0° keine merkbaren Unterschiede sich finden. Die agglutinierbare Substanz hat eine sehr große Affinität zum Agglutinin, welche schon in kürzester Zeit und selbst bei niederen Temperaturen zur Bindung führt. Die von verschiedenen Autoren betonte Bedeutung vom Einfluss der Temperatur auf Verlauf und Vollkommenheit der Reaktion bezieht sich somit ausschließlich auf den Ablauf der zweiten Phase, auf den physikalischen Teil der Erscheinung, die Niederschlagsbildung. Vorsichtig bei 58° abgetötete Bakterien zeigen dieselben Verhältnisse. Aus diesen Untersuchungen geht somit hervor, dass nicht die absoluten Mengen von Agglutinin und Bakterien, sondern ihre relativen Konzentrationen den Bindungseffekt bestimmen, und dass am Ende der Reaktion zwischen dem gebundenen Agglutinin und dem freien ebenso ein gewisser Gleichgewichtszustand besteht als auch bezüglich der agglutinablen Substanz, die noch imstande bleibt, Agglutinin aufzunehmen. Das Freiwerden von Agglutinin, wenn die agglutinierten Bakterien in eine Flüssigkeit mit niederem Konzentrationsverhältnisse gebracht werden, wird als Zeichen einer Reversibilität der Bindung (Eisenberg), auch als Dissoziation (Landsteiner) aufgefasst. Eisenberg hat in einer späteren Publikation (Centralbl. f. Bakt., 34. Bd.), nachdem er auch für die Bindungsverhältnisse des Präzipitins und der präzipitablen Substanz dieselben Bedingungen wie für die Agglutination eruiert hatte, die Vorgänge dem Gesetze von Guldberg und Waage untergeordnet, welches besagt, dass bei chemischen Umsetzungen zwischen zwei oder mehreren Körpern nach Eintritt des chemischen Gleichgewichts das Produkt der erzeugten Stoffmengen zum Produkte der unveränderten Stoffmengen in einem festen Verhältnis steht (vergl. unten, Arrhenius' Formulierung).

Verschieden verhält sich nun die Absorption sowohl bei den Modifikationen der agglutinablen Substanz, welche dieselbe durch verschiedene physikalische und chemische Einflüsse (z. B. Erhitzen, Säuren) erfährt, als bei den Modifikationen des Agglutinins, die wir als Agglutinoïd kennen gelernt haben.

Wir haben bereits angeführt, dass die Bindungsfähigkeit erhitzter, dabei vermindert oder gar nicht agglutinabler Bazillen nach EISENBERG & VOLK erhalten bleibt, selbst bei Erhitzung bis zu Temperaturen von 144° C, wenn sie auch bedeutend abnimmt; bei einer Serumkonzentration 1 : 2 wird kaum die Hälfte der Agglutininmenge gebunden, welche normale Bakterien aufnehmen; bei der Verdünnung 1 : 100 gleichen sich die Unterschiede aus. Da die Bindungsfähigkeit so beträchtlich abnimmt (auf die Hälfte), so wäre die Annahme nicht von der Hand zu weisen, auch an der die chemische Bindung besorgenden Gruppe einen thermolabilen und einen thermostabilen Anteil zu unterscheiden, was auch mit den späteren Arbeiten Joos' übereinstimmen würde.

Bei Modifikation des Agglutinins verhält sich die Absorption auch verschieden und zwar in der Weise, dass weniger Agglutinin zur Absorption kommt als beim vollwertigen Serum. Bei einem abgeschwächten Zoroasterserum, welches ursprünglich den Wert von 45000 hatte, der im Versuch nur 30000 betrug, zeigte sich bei der Serumverdünnung 1 : 2 nur eine absolute Absorption von 6000 = Koëff. $^{8}/_{20}$, während beim voll aktiven Serum die Absorption $^{11}/_{20}$ betragen hatte (Tab. XIV, EISENBERG & VOLK).

Tabelle XIV.

»Zoroaster«-Serum IIIa. Ag.-W. = 30000 Ag.-E.

Serumverdünnung	Ag.-E.	Absolute Apsorption	Absorptionskoëffizient
$^{1}/_{1000}$	30	30	$^{20}/_{20}$
$^{1}/_{600}$	50	50	$^{20}/_{20}$
$^{1}/_{100}$	300	250	$^{16}/_{20}$
$^{1}/_{10}$	3000	1500	$^{10}/_{20}$
$^{1}/_{2}$	15000	6000	$^{8}/_{20}$

Diese Verminderung der Absorption in starken Konzentrationen des modifizierten Serum ist aber nur eine scheinbare; sie bezieht sich nämlich auf Absorption aktiven Agglutinins, denn, wie bereits besprochen, entwickeln sich in länger gestandenen Seris Agglutinoïde, welche mit höherer Affinität begabt, zwar keine Fällbarkeit besitzen, wohl aber die Bindung eingehen. Die Absorption bei einem auf 65° erhitzten Serum zeigt dieselben Verhältnisse. Es erfolgt bis zu einer Verdünnung 1 : 600 kompletter Absorption, von da an aber nur mit einem Koëffizienten von $^{16}/_{20}$. Dass die Bakterien trotz des sichtbar verringerten Absorptionskoëffizienten mehr Agglutinin absorbiert haben, geht aus dem Vergleich ihrer Aufnahmsfähigkeit für neu zugegebenes Agglutinin hervor. Im Vergleich zu der früher beigegebenen Tabelle verhält sich die Absorption von Bakterien aus inaktiviertem Serum bei Zusatz von nicht modifiziertem Serum folgendermaßen (Tab. XX, EISENBERG & VOLK).

Es ergiebt sich hier deutlich eine sehr beschränkte Aufnahmsfähigkeit namentlich größerer Mengen, wo die Absorption sehr stark herabgesetzt ist. Für Zugabe kleiner Mengen erhält sich eine fast unveränderte Wirksamkeit. Wie bekannt, sind ja auch die mit modifiziertem Agglutinin behandelten Bakterien inagglutinabel (BAIL). Ganz analog sind endlich die Absorptionsverhältnisse bei Säureserum und dem durch Alkalizusatz modifizierten.

Tabelle XX.

»Zoroaster«-Serum III. 1 Stunde auf 65° erhitzt;
Ag.-W. = 10000 Ag.-E.

Serumverdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptionskoeffizient
1/10000	10	10	20/20
1/800	16	16	20/20
1/500	20	16	16/20
1/100	100	80	16/20
1/50	200	160	16/20

Sv. Arrhenius hat in den angeführten Absorptionsverhältnissen der Agglutinine ein Beispiel dafür gefunden, dass die Gesetze der physikalischen Chemie imstande sind die zunächst unklaren und schwer in gleichbleibende und gesetzmäßige Proportionen zu bringenden Bindungen der antigenen Substanzen und ihrer Antikörper aufzuklären und bekannten chemischen Vorgängen nahezubringen. Er fand für die Menge aufgenommenen Agglutinins und für den noch freien Teil desselben die Gleichung

$$\frac{(\text{Menge gebundenen Agglut.})^3}{(\text{Menge der freien Agglut.})^2} = \text{k (Konstante)},$$

wobei die Klammern die Konzentration der betreffenden Stoffe bedeuten. Dieselben sind nun umgekehrt proportional den Mengen, so dass sich für dieselben die Gleichung $\frac{\sqrt{a}}{\sqrt[3]{r}} = k$ ergibt, wobei a die Menge der absorbierten Agglutinations-Einheiten, r die der restlichen in der Flüssigkeit bedeutet. Wenn wir in den oben gegebenen Tabellen diese Werte berechnen, so ergibt sich für Tabelle I als Konstante etwa 5 (schwankt zwischen log. 0,68839 und 0,72509).

Die obige Gleichung bedeutet, dass das freie Agglutinin ein anderthalbmal kleineres Molekulargewicht besitzt, wie das in den Bakterienleib aufgenommene; es lässt sich daraus, wie v. Arrhenius betont, mit Bestimmtheit sagen, dass die Agglutinine wirklich vom Bakterienleib aufgenommen werden, und nicht, wie es bei der Annahme Bordets möglich wäre, nur auf der Oberfläche kondensiert werden. Arrhenius betrachtet die Erscheinungen der Verteilung eines Körpers auf zwei Lösungsmittel, welche gewöhnlich als physikalischer Vorgang angesehen wird, als einen einfachen Fall des Guldberg-Waageschen Gesetzes vom chemischen Gleichgewichte. In weiterer Anlehnung an die Gesetze über die Verteilung eines Stoffes an zwei Lösungsmittel erfahren wir durch die Betrachtung v. Arrhenius', dass den Agglutininen während der Reaktion kein einheitlicher Molekularzustand zukommt. v. Arrhenius bezieht sich auf das von Nernst gegebene Beispiel der Verteilung der Benzoësäure in Wasser und Benzol; im Wasser besitzt dieselbe normale Molekulargröße, im Benzol besteht dieselbe vorwiegend aus Doppelmolekülen; die Zahl der normalen Moleküle steht hier nach dem Dissoziationsgesetze proportional der Quadratwurzel aus der Konzentration, worauf Nernst nun tatsächlich $\frac{c_1}{\sqrt{c_2}}$ gut konstant fand (wobei c_1 die Konzentration der Bonzoësäure in Wasser, c_2 in Benzol bedeutet). Bei sehr großen Ver-

dünnungen besteht diese Konstanz nicht mehr, weil nun die Benzoësäure in Benzol immer reichlicher als Einzelmoleküle erscheint. Zweifellos verhalten sich aber die Agglutinine selbst eines Bakterium bei verschiedenen Tieren und Individuen verschieden. Eisenberg & Volk geben auch an, dass bei einer Reihe von Seris (1 Pferde-, 2 Ziegensera) bei steigender Konzentration immer nur eine Agglutinationseinheit gebunden wurde.

Die von Arrhenius ermittelte Gesetzmäßigkeit für die Verteilung der Agglutinine auf die agglutinable Substanz und die umgebende Flüssigkeit behindert jedoch nicht die Annahme einer Verbindung zwischen der agglutinablen Substanz und dem Agglutinin, die Bildung eines neuen Körpers, der das eine Mal ziemlich stabil ist (Joos), das andere Mal, aus konzentrierter Serumlösung entstanden, teilweise leicht dissoziierbar ist, so dass aus der Verbindung Agglutinin + Bakterien kleinere Agglutininmengen frei werden. Landsteiner ist geneigt nur von Zeit und Temperatur abhängige Gleichgewichtszustände zwischen den reagierenden Körpern und eine große Dissoziationsfähigkeit der Verbindung anzunehmen.

Joos hat zuerst seine Aufmerksamkeit dem Produkte der Agglutination gewidmet, welches er als einen neuen Körper mit anderen Eigenschaften betrachtet, als denen, welche den Muttersubstanzen zukommen. Die agglutinierten Bakterien werden durch Erwärmen auf 60° wieder frei suspendiert, die Agglutination wird gelöst. Gegenüber den Suspensionen von gewöhnlich agglutinierten Bakterien besteht nun der Unterschied, dass bei neuerlicher Suspension in destilliertem Wasser keine Reagglutination eintritt, auch nicht bei Zusatz von Salz, wie es sonst der Fall ist. Da keine der reagierenden Substanzen bei der Temperatur von 60° eine wesentliche Schädigung erfährt, so schließt Joos daraus, dass eben die Verbindung der Mikroben mit dem Agglutinin beeinträchtigt worden ist. Außer, dass das Kochsalz keine Reagglutination mehr erzeugt, haben sie auch die Fähigkeit verloren, selbst wenn ein Ueberschuss von agglutinierender Substanz dargeboten wird, nochmals zu reagglutinieren. Eisenberg & Volk fanden, dass geringe Mengen von Säure, welche gerade erst den Umschlag der Reaktion bewirken, den Niederschlag agglutinierter Bakterien auflösen. Solche Bakterien erscheinen unter dem Mikroskop nicht nur isoliert und unbeweglich, sondern auch auffallend schlank und dünn. Auch Lauge führt eine Lösung des Bakterienniederschlages herbei, nur muss die Menge derselben eine bedeutend größere sein. Ebenso lösen Formol und Harnstofflösung die Agglutination auf. Worauf diese Auflösungen beruhen, ob die Säure die Verbindung auflöst oder an die agglutinierbare Substanz herantritt und sie in der bekannten Weise modifiziert, ist unentschieden. Immer sind derartige Bakterien auch gleichzeitig inagglutinabel, selbst nach sorgfältiger Neutralisierung. Da Formol und Harnstofflösung mit Eiweißkörpern unkoagulierbare Verbindungen eingehen und auch koagulierte Eiweiße lösen können, so ist auch hier die Annahme naheliegend, dass dieselben auf die fertige Verbindung einwirken. Endlich tritt auch bei Erhitzung der agglutinierten Bakterien auf 70 oder 75° durch 1/2 Stunde Lösung ein. Nach 24 Stunden reagglutinieren jedoch die Bakterien noch. Bei Erhitzung von 80—100° löst sich der Agglutinationsniederschlag rasch auf und die Flüssigkeit bleibt dauernd trüb. Die Bakterien sind inagglutinabel. Nach Eisenberg & Volk verhalten sich die Niederschläge aus Filtraten (Präzipitate) darin verschieden, dass zu ihrer Lösung eine minimale Menge von Lauge genügt, während von

Säure stärkere Konzentrationen nötig sind. Gleichzeitig sei bemerkt, dass die Lösungen der Filtrate wieder ausgefällt werden können, während, wie aus Obigem hervorgeht, die gelösten Bakterienniederschläge keine Agglutination mehr zustande kommen lassen. Bei der Agglutination besteht eine Reversibilität der Erscheinung nur für die Lösung durch destilliertes Wasser, wenn wenig Agglutinin die Agglomeration hervorgerufen hatte, oder bei Auslaugen der Salze (Bordet). Besonders darauf gerichtete Untersuchungen liegen nicht vor; nur Landsteiner hat die Abspaltung der Bakterienagglutinine und auch der Ambozeptoren aus ihren Verbindungen als Methode für eine Darstellung gereinigter Agglutininstoffe u. s. w. empfohlen; er konnte aus Typhusbazillen und Rinderserum, sowie aus Choleravibrionen und Kaninchencholeraserum die agglutinierenden Stoffe durch Digerieren der agglutinierten Mikroben in Kochsalzlösung bei 55° teilweise wiedergewinnen. Wahrscheinlich dürfte die Agglutininverbindung, je kürzere Zeit dieselbe bestanden hat, um so eher reversibel sein, wie dies bei den verschiedenen Niederschlägen der Eiweißkörper, auch der Präzipitate der Fall ist; denn auch die Reversibilität der letzteren ist beschränkt; wenn der Niederschlag längere Zeit bestanden hat, so ist er unlöslich geworden (Pick).

Es möge noch bemerkt sein, dass das Freiwerden von Agglutinin aus Agglutinaten in konzentrierten Serumlösungen noch nicht notwendig als »Abspaltung« aufzufassen ist, es könnte auch, was bei der kolloïdalen Natur der reagierenden Körper nicht auszuschließen ist, Agglutinin ungebunden eingeschlossen sein, welches wieder extrahiert werden kann. Denn dass eine chemische Verbindung eintritt und ein neuer Körper entsteht, dürfte wohl durch die Versuche Neissers & Lubowskis [55] erwiesen sein, nach welchen die gesättigte Verbindung im Organismus nicht nur nicht mehr agglutinogen wirkt, sondern auch kein Reaktionsprodukt, kein Antiagglutinin zu erzeugen imstande ist. Die analogen Versuche Rehns [56], sowie die von Nicolle & Trénel [67], welche auf Injektion agglutinierter Bakterien bei Kaninchen und Meerschweinchen hohe Agglutininwerte erzielten, sind nicht beweisend, da auf eine entsprechende Neutralisierung, Sättigung der agglutinierbaren Substanz nicht genügend Rücksicht genommen ist.

Von mancher Seite, z. B. von Eisenberg, wird allerdings den Versuchen Neissers & Lubowskis keine prinzipielle Bedeutung zugesprochen, und wird auf die Analogie der von Pfeiffer & Friedberger erwiesenen Immunkörperbildung auf Injektion von mit Ambozeptoren überladenen Choleravibrionen verwiesen. Nach der Natur der beiden Immunkörper erscheint aber eine solche Analogie als unzulässig; Pfeiffer hat gezeigt, dass der bakteriolytische Immunkörper wieder frei wird, woraus auch seine Fermentnatur naheliegend erscheint: von Agglutininen ist etwas Aehnliches nicht bekannt; vieles spricht dafür, dass bei der Agglutination eine chemische Verbindung (Eiweißverbindung) zustande kommt.

Es wurde bereits erwähnt, dass ein gewisser Zustand der agglutinablen Substanz für die Agglutininbildung am günstigsten ist und zwar durch Erwärmen der Bazillen auf 62° C; vergleichende Abschätzungen aus den Untersuchungen von Kraus & Joachim über die Immunisierungserfolge mit den verschiedenen agglutinogenen Körpern lassen erkennen, dass die niedersten Agglutininwerte für Kaninchen sich ergaben bei der Immunisierung mit K nämlich 1 : 50, mit erwärmtem K 1 : 20, einmal auch 1 : 200, höhere bei Immunisierung mit erwärmten Bouillonfiltraten (A), 4 Tiere 1:50—1:400, mit nicht erwärmten A 1:400 und 1:500; bei

Behandlung mit lebenden Bazillen 1:600, mit erwärmten Bazillen von Agarkulturen 1:1400. Präzipitine ergaben sich immer; bei Immunisierung mit K kamen nur spärliche Niederschläge auf A zur Beobachtung. Die höchsten Agglutinationswerte finden sich bei Immunisierung mit auf 62° C erwärmten Bazillen, 1:400. RODET & LANGRIFOUL[12] fanden auch bei Immunisierung mit den löslichen Substanzen geringere Werte, die geringsten bei den in Alkohol löslichen Körpern. Es ist nicht wahrscheinlich, dass die Unterschiede auf die Mengen der verabreichten Substanz zu beziehen sind. WASSERMANN[19] hat beobachtet, dass die Gewinnung eines präzipitierenden und agglutinierenden Diphtherieserums bei Immunisierung mit einer Lösung von Diphtheriebazillen in 0,1 proz. Lösung von Aethylendiamin leichter gelingt, als mit den zerriebenen Bazillen.

Die Beziehungen, welche zwischen Agglutininproduktion und Virulenz bestehen, wurden bereits gestreift; durchgearbeitet ist die Frage noch nicht; für die positiven Fälle, i. e. bei welchen stärkere Virulenz mit besserer Agglutininbildung zusammenhängen, wird daran zu denken sein, ob nicht hier auch ein gewisser Giftreiz (WASSERMANN[56a]) fördernd einwirke.

d) Ueber die Inagglutinabilität von Bakterien insbesondere des Typhusbacillus.

Bei der Besprechung der Spezifizität der Agglutination wurde die Eigenschaft mancher Bakterien berührt, entweder gar nicht oder nur schwer agglutinabel zu sein. Zunächst wäre zu unterscheiden zwischen der Inagglutinabilität, die manchen Bakterien eigentümlich ist, und der, die nur einzelnen Stämmen zukommt, die aber einer Art angehören, welcher im allgemeinen die Agglutinabilität, ja sogar eine leichte Agglutinabilität zukommt; letzteres Verhältnis wurde bei einzelnen Typhusstämmen beobachtet.

Was die erste Art der Inagglutinabilität anbelangt, so wurde derselben bereits Erwähnung gethan; sie wird namentlich bei einzelnen Vertretern von Bact. coli beobachtet; nahe daran steht die schwere Agglutinabilität des FRIEDLÄNDERschen Bacillus und ihm nahestehender Arten wie des Sklerombacillus; LANDSTEINER[57] konnte nur mit konzentriertem Serum Agglutination erreichen und alle folgenden Untersucher machten dieselbe Erfahrung. Bei Bact. coli kommt es vor, dass das mit einem Stamme erzeugte Immunserum diesen Stamm gar nicht beeinflusst; ähnlich fand DEFALLE[23], dass Friedländer-Immunserum, welches den homologen Stamm nur 1 : 1 agglutiniert, einen Schleimbacillus (B. Horla) noch bei 1 : 30 verklumpt. Dabei behalten die Bakterienstämme diese Eigenschaft auch bei jahrelanger Kultur bei, wie man sich bezüglich FRIEDLÄNDERscher Bazillen wiederholt überzeugt hat. RODET[58] giebt aber von einem Coli an, dass es zuerst nur durch Serumverdünnung 1 : 100 beeinflusst wurde, nach mehreren Monaten bei 1 : 2000 und später noch bei 1 : 10000 agglutiniert wurde; das nähert sich den Verhältnissen beim Typhusbacillus. Dagegen muss erinnert werden, dass ein Coli auch vom homologen Serum nicht verklumpt, von einem anderen Serum aber deutlich beeinflusst werden kann, so dass man die Ursache für die Inagglutinabilität mehr im Bakterium als im Serum suchen muss; denn dieses agglutiniert andere Bakterien und im Falle RODET war es dasselbe Serum, welches bei den verschiedenen Versuchen verwendet wurde. Man kann aus

demselben Grunde auch die Annahme ausschließen, das Bakterium entbehre agglutinabler Substanz, da wir diese für identisch mit der agglutinogenen zu halten haben und dasselbe gegen homologes Serum inagglutinable Coli ein andere Stämme agglutinierendes Serum hervorruft; es können also die betreffenden agglutinophoren Rezeptoren dem Bakterium nicht fehlen, aber sie könnten in einer mehr oder weniger versteckten Form vorhanden sein oder es wirken andere Ursachen der zweiten Phase des Agglutinationsvorganges entgegen, so dass nur Bindung, aber keine Haufenbildung einträte (Bac. Friedländer?). Ueber die Absorptionsverhältnisse bei diesen Vorgängen liegen aber keine Untersuchungen vor.

Man könnte die Vorstellung entwickeln, dass die agglutinable Substanz bei einer Gruppe von Bakterien leichter dem Agglutinin zugänglich ist, als bei einer anderen, sei es, dass sie leichter diffundiert, oder, dass dieselbe leichter der Verbindung mit dem Agglutinin im Bakterienkörper zugänglich ist; man könnte hierbei an die verschiedenen teils festeren teils lockeren Bindungsverhältnisse des Lecithins der roten Blutkörperchen dem Kobragiftambozeptor gegenüber denken; es erscheint nicht unwahrscheinlich, dass Löslichkeitsverhältnisse oder Unterschiede in der Permeabilität hierbei eine Rolle spielen. Durham[50] nimmt für die Unterschiede, welche einzelne agglutinierbare Bakterien im selben Präparat zeigen, wo neben verklumpten und unbeweglichen einzelne und bewegliche vorkommen, als Grund eine verschiedene Diffusionsfähigkeit der agglutinablen Substanz an. Bei den so schwer agglutinablen Kapselbakterien wäre an einen Widerstand der Schleimhüllen zu denken, welchen dieselben entweder der Bindung resp. der Penetration des Agglutinins oder der Verklumpung setzen; die eigentümlichen feinkörnigen Niederschläge, die bei Friedländer-Agglutination beobachtet worden sind (Schmidt[60], Clairmont, Paltauf[60]) könnten damit zusammenhängen, namentlich wenn man annimmt, dass nur konzentriertes Serum die Schleimhüllen verändern kann. Es liegen über diese Fragen keinerlei Untersuchungen vor.

Eine besondere Erörterung bedarf die Erscheinung der Inagglutinabilität bei typisch gut und leicht agglutinablen Bakterien, wie z. B. beim Typhusbacillus.

Die Beobachtungen darüber stammen zum Teil aus Untersuchungen über die sog. Autoagglutination her, worunter die Agglutination des aus dem Typhuskranken gezüchteten Typhusstammes durch das Serum desselben Kranken verstanden wird. Während manche Autoren, wie Kretz[61], bei aus verschiedenen Kranken gleichzeitig kultivierten Typhusbazillen jeweilig eine stärkere Beeinflussung eines Stammes durch das zugehörige Patientenserum beobachteten, wird für frisch kultivierte Stämme nicht selten ihre verminderte Agglutinabilität durch Krankenserum, auch durch künstliches Immunserum im Vergleich zu Laboratoriumsstämmen hervorgehoben. Ein kleinerer Teil einschlägiger Beobachtungen liegt über aus Wässern kultivierte Bazillen vor, welche in allen kulturellen Eigenschaften mit dem Typhusbacillus übereinstimmten, nur dass sie auf Typhusimmunserum nicht reagierten; ihre Zugehörigkeit erwies sich aber, weil sie nach Monaten agglutinabel wurden.

Vidal & Sicard machten bereits die Beobachtung, dass das Serum der Kranken den eigenen Bacillus weniger agglutiniert als einen Laboratoriumsstamm; die schwere Agglutinabilität mancher Typhusstämme geben auch Achard & Bensaude[62], Kolle[63], Johnston & Mac Taggart[64], van de

Velde[65], Förster[50], Milts[66], Nicolle & Trénel[67] an; dies gilt besonders für aus der Leiche, auch aus dem Kranken kultivierte Stämme von Typhusbazillen; J. Courmont[60] fand bei 8 Stämmen von 9 aus dem Blute Typhus kranker gezüchteter Typhusbazillen ein um das 3—4fache geringeres Agglutinationsvermögen als bei Laboratoriumsstämmen. Saquepée[69] fand 3 Typhusstämme aus der Leichenmilz, ebenso Rehns[70], Rodet[58] in 3 Fällen, Bancel[71] 3 aus typhösen Abszessen, 3 aus Wasser, Remy[72], Cambier & Emery[73] ebenfalls in Wässern Bakterien, die Typhusbakterien entsprachen, aber nicht agglutinierbar waren. In einer Reihe von Fällen trat nach monatelanger Kultur, aber auch bei neuen Generationen aus den längere Zeit gestandenen inagglutinablen Kulturen, die normale Agglutinationsfähigkeit auf. Tarchetti[74], Smith & Tennant[75] züchteten auch aus Leichenmilzen oder vom Kranken wenig agglutinable Typhusstämme; letztere erwiesen die Natur des echten Typhusbacillus, weil mit ihnen hergestelltes Serum echte Typhusbazillen agglutinierte.

Weeney[76] berichtet auch über einen aus der Gallenblase kultivierten Typhusbacillus, der wenig agglutinabel war.

Nicolle & Trénel verfolgten das Zustandekommen solcher inagglutinablen Typhusstämmen systematisch und fanden außer frisch aus der Leiche kultivierten Stämmen beim Menschen auch aus dem eitrigen Inhalt der Gallenblase eines infizierten Meerschweinchens solche entweder ganz oder nur wenig (1 : 10) agglutinable Stämme, die bei Wiederaussaat nach monatelangem Altern der Kulturen, normale oder fast normale Agglutination boten. Dieselben Autoren fanden, dass Kultur bei 42° typischen Stämmen die Agglutinabilität raubt, welche jedoch nach mehrmaliger Uebertragung und Aufenthalt bei 25° und später bei 36° wieder zurückkehrt. Die Autoren sprechen sich direkt dahin aus, dass in allen Fällen, wo ein solcher inagglutinabler Typhusbacillus lang genug verfolgt worden ist, die Agglutinationsfähigkeit sich als wiederherstellbar erwies und die Existenz dauernd inagglutinabler Rassen nicht erwiesen ist. Dieselben Autoren fanden solche Bazillen auch gleichzeitig nicht oder wenig beweglich. In einer Erhöhung der Temperatur auf 42° sahen dieselben die Ursache für die Bewegungslosigkeit wie für die Inagglutinabilität. Da dieselbe zusammenfällt mit der Bewegungslosigkeit, so sehen sie analog mit Defalle in der Beschaffenheit der tunique ciliée eine wesentliche Rolle für die Agglutination. Nach diesen Untersuchungen hätten für die Praxis die beweglichen aber inagglutinablen Stämme von typhusähnlichen Bazillen keine Bedeutung, denn dieselben sind keine Typhusbazillen. Inagglutinable Typhusbazillen seien gleichzeitig unbeweglich. Nach Lesieur[77] giebt es auch bewegliche und nicht agglutinable Bazillen, wie auch agglutinable, die fast unbeweglich sind; Kultur bei 44° C schaden der Beweglichkeit nicht wesentlich, auch nicht der Agglutinabilität; einmal beobachtete er Schädigung der letzteren allein; Kultur mit Phenol schädigt beide Eigenschaften.

In der französischen Literatur werden diese Typhusstämme als Bac. »éberthiformes« bezeichnet; Rodet hält sie für Uebergangsformen zum Typhusbacillus, die mehr diesem als Coli (?) gleichen, wenn sie auch eine atypische Kultur auf der Kartoffelscheibe bilden.

Von deutschen Beobachtern wäre P. Th. Müller[78] zu nennen, der aus einer Leichenmilz ein Typhusstäbchen kultivierte, welches von hochwertigem Serum bei 1 : 50 nicht agglutiniert wurde, nach der 7. Ueberimpfung normale Agglutination zeigte, Eisenberg[79], der außer zwei gegen hochwertiges Typhusserum wenig agglutinablen Typhusstämmen

auch einen wenig agglutinablen B. pyocyaneus vom Menschen züchtete, und die Beobachtungen von LIPSCHÜTZ[80], der aus dem Harn Typhöser drei Stämme kultivierte (mit DRIGALSKI-CONRADIschem Nährboden), die selbst bei 200 und 1000facher Verdünnung eines hochwertigen Typhusimmunserums (1 : 20000) zweifelhafte resp. negative Resultate gaben (22. Nov. 1902); 1 Monat später (18. Dez.) fiel die Prüfung des einen bei 1 : 1000, der anderen bei 1 : 5000 positiv aus und am 23. Jan. 1903 zeigten alle drei Stämme Agglutination bei 1 : 20000.

Am interessantesten dürfte wohl die hierhergehörige Beobachtung von R. SCHMIDT[80] sein, in welcher ein solches Stäbchen längere Zeit in Ansehung des Krankheitsfalles und der negativen Typhusagglutination für ein Paratyphusstäbchen gehalten wurde; der Fall ist auch als »Paratyphusbazillose« publiziert.

Bei einem 30jährigen Manne, der einige Monate vor seiner tödlichen Erkrankung Symptome einer Gallenblasenerkrankung zeigte und auch das Bild einer von einer Cholecystitis ausgegangenen Pyämie darbot, ließ sich intra vitam aus dem Harn, post mortem aus Niere, Lunge, Leberabszess und aus den endokarditischen Auflagerungen der Tricuspidalis ein Bacillus züchten, der sich kulturell wie ein Typhusbacillus verhielt, aber von einem hochwertigen Typhusimmunserum nicht agglutiniert wurde. Aus diesem Grunde wurde er für ein B.-Paratyphus gehalten. Wie KORTE[81] mitteilt, und SCHMIDT selbst es ihm auch geschrieben, hat der Bacillus nach Monaten die Fähigkeit gewonnen, vom Typhusimmunserum agglutiniert zu werden wie ein Laboratoriumsstamm; mithin handelte es sich um den höchst seltenen Fall einer pyämischen Infektion von eitriger Cholecystitis durch Typhusbazillen.

Endlich ist hier auch an die BAILschen nicht agglutinablen Exsudatbakterien von der Typhusperitonitis des Meerschweinchens zu erinnern; für diese haben wir bereits in der einen Möglichkeit, wie eine Inagglutinabilität zustande kommen kann, durch Bindung eines Agglutinoïds, die Ursache erkannt. Die BAILschen Exsudatbakterien gewinnen bereits nach einer Uebertragung die normale Agglutinabilität. Die zweite theoretische Möglichkeit für die Erscheinung der Inagglutinabilität läge in einer Modifikation der agglutinogenen Substanz analog dem Säureagglutinogen der mit HCl behandelten Bazillen, welche bei Erhaltung ihrer Bindungsfähigkeit nicht mehr agglutinieren. Leider liegen keine Bindungsversuche mit solchen aus der Leiche oder dem Kranken gezüchteten Stämmen vor; bei einer Sättigung mit einem Agglutinoïd wäre die Bindungsfähigkeit aufgehoben, wie es bei den Exsudatbazillen der Fall ist. Es stände nichts dagegen auch für manche der aus Leichen gezüchteten Stämme in einer Sättigung mit einem Agglutinoïd die Ursache der Inagglutinabilität anzunehmen.

E. SACQUÉPÉE[69] konnte durch Züchtung von Typhusbazillen in Kollodiumsäckchen in der Bauchhöhle von immunisierten Ratten künstlich eine inagglutinable Varietät erzeugen; er hält die Bac. éberthiformes für Formen aus dem Spätverlauf des Typhus (langer Aufenthalt im infizierten oder immunisierten Organismus) und als »Erscheinung der Angewöhnung«. Für jene Stämme aus Wässern, aber auch für die aus dem menschlichen Organismus gezüchteten, bei welchen die Inagglutinabilität einige Zeit anhielt, müssen wir eine Veränderung der agglutinablen Substanz als Ursache für jene annehmen; bei den Wasserbazillen wäre denkbar, dass die agglutinable Substanz überhaupt nicht so entwickelt wäre, als beim Wachstum im Tierkörper oder auf dem eiweiß-

körperreichen künstlichen Nährboden; bei den anderen Stämmen, bei denen es längere Zeit, monatelange Kultur gedauert hat, könnte auch an eine Modifikation der agglutinablen Substanz gedacht werden, analog dem Säureagglutinin. Tarchetti[74] sah bei Kultur in Glycerinbouillon mit steigendem Sodazusatz Abnahme der Agglutinabilität, nach 18 Generationen sogar Schwund derselben.

Möglicherweise beruht die von Nicolle & Trénel erzielte Nichtagglutinierbarkeit durch Kultur bei höherer Temperatur auf einer derartigen Modifikation; Kierstein[18], der sich in eigens darauf gerichteten Untersuchungen mit der Frage beschäftigte, ist es nicht gelungen, eine nicht agglutinierbare Rasse von Typhusbazillen zu erhalten; nach Züchtung auf stark alkalischem Nähragar (0,240 Natr. caust.) zeigten 2 Stämme eine geringe Herabsetzung der Agglutinierbarkeit (von 1 : 1500 auf 1000); Züchtung bei verschiedener Temperatur, Sauerstoffzufuhr und -absperrung, Züchtung auf Harnagar, saurem Kartoffelagar blieben resultatlos oder es trat Steigerung der Agglutinabilität ein. Mills u. a. beziehen die schwerere Agglutinabilität frischgezüchteter Bakterien auf ihre größere Virulenz.

Nur bei Züchtung in Bouillon mit Immunserum 1 : 25 (Titre 1 : 10 000) konnte Kierstein, analog wie es Müller gefunden hatte, eine Rasse erhalten, welche verminderte Agglutinabilität besaß. Müllfr hatte gezeigt, dass diese verminderte Agglutinabilität (1 : 1000 gegen 1 : 50 000 der normalen Typhusbazillen) mit Herabsetzung der Bindungsfähigkeit einhergeht; während bei normalen Typhusbazillen die überstehende Flüssigkeit noch 1 : 100 agglutinierte (Serum von Titer 1 : 50 000), agglutinierte das Serum nach Erschöpfung mit den wenig agglutinablen Bazillen noch bis 1 : 10 000. Dabei trat die Verminderung der Agglutinierbarkeit nur bei Kultur in Serumbouillon 1 : 50 (Serum 1 : 50 000) auf, Züchtung in starken Verdünnungen des Serums hatte gar keinen Einfluss. Es trat somit eine Verminderung, ein Schwund der Rezeptoren ein. Ransom & Kitashima[82] hatten bereits (1898) für Choleravibrionen gefunden, dass dieselben durch Kultur im Immunserum an Agglutinabilität verlieren, ohne dass eine andere Veränderung an Kulturen bemerkbar wird. Jüngste Untersuchungen von Cole[83] bei Typhusbazillen ergaben ein Zusammengehen der verminderten Agglutinabilität der Typhusbazillen mif geringer Bindungsfähigkeit. Müller vergleicht nicht unrichtig diese Erscheinung mit der zunehmenden Unempfindlichkeit der roten Blutkörperchen bei der Immunität gegen Aalgift; es bleibt unentschieden, ob diese Abnahme der Rezeptoren des Bakteriums auf einem allmählichen Schwinden beruht oder ob durch eine Selektion aus rezeptorenarmen Individuen (Bail).

Die Virulenz der Bakterien erfährt bei Kultur im Immunserum eine Steigerung (Walker[84], Hamburger[85]); nach Pfeiffer[86] ist diese Art der Kultur als Methode zu empfehlen, die Virulenz zu konservieren. Da nach Pfeiffer & Friedberger[87] virulente Bakterien mehr Immunkörper binden können als avirulente, so würden sich diese Rezeptoren entgegengesetzt verhalten zu den Agglutininrezeptoren: Abnahme der Agglutinierbarkeit unter gleichzeitig verringerter Bindungsfähigkeit; doch sind darüber die Anschauungen und die Untersuchungsergebnisse nicht gleichlautend; Tarchetti[74] sah bei Kultur eines Typhusstammes auf agglutininhaltigem Nährboden Zunahme der Agglutinabilität, und Pfeiffer & Friedberger fanden übereinstimmend wie für den bakteriolytischen Immunkörper vermehrte Bindung von Agglutinin.

WALKER, COHN[88] erhielten bei ihren Versuchen keine Veränderung der Agglutinierbarkeit; HAMBURGER, der Cholerakulturen im Choleraimmunserum längere Zeit fortpflanzte, erhielt einmal Spontanagglutination, welche bis zur 26. Generation erhalten blieb; dieselbe hatte auch NICOLLE[88a] bei Typhusbazillen beobachtet (bis zur 5. Generation); HAMBURGER konnte erheben, dass dieselbe nur bei Gegenwart von Salzen auftritt, durch Temperaturen bis 80° (1 Stunde) nicht verhindert wird; dabei binden diese spontan agglutinierenden Vibrionen keine nachweisbaren Mengen von Agglutinin, noch geben sie solches ab.

VIII. Agglutination und Präzipitation.

Die beiden Thatsachen, erstens die präzipitierende Eigenschaft agglutinierender Sera auf Kulturfiltrate und Bakterienextrakte, zweitens die agglutinogene Wirkung solcher Lösungen legen innige Beziehungen zwischen der Agglutination und der Präzipitation nahe; dieselben finden sich weiter darin, dass diese Präzipitation dieselbe Spezifizität hat wie die Agglutination und bei den einzelnen Mikroorganismen denselben Gesetzen folgt wie die letztere, so z. B., dass Colifiltrate nur durch ein Immunserum des homologen Coli gefällt werden (R. KRAUS[89]). Es liegt auch nahe anzunehmen, dass es jeweilig dieselben Substanzen sind, welche in Reaktion treten, das eine Mal noch in oder an den Bakterienzellen, das andere Mal frei in der Flüssigkeit, sozusagen als freie Rezeptoren der Bakterien. Dieselben führen im Tierkörper zur Entwicklung von Gegenkörpern, welche sowohl mit den in den Zellen befindlichen reagieren (Agglutination), als auch mit den in der Flüssigkeit gelösten (Präzipitation), die agglutinable oder agglutinogene Substanz wäre demnach identisch der präzipitierenden oder präzipitogenen, das Agglutinin identisch mit dem Präzipitin. Die reagierenden Körper wären somit einheitlicher Natur. KRAUS & SENG[90] entwickelten dann auch die Anschauung, dass bei der spezifischen Agglutination die spezifisch agglutinierbare (agglutinierte) Substanz es ist, welche teils in der Bouillon in Lösung vorhanden ist, teils dem Bakterienkörper anhaftend bei Zusatz von homologem Serum den spezifischen Niederschlag bildet. Sie finden damit gleichzeitig eine Einheit in der Erscheinung auch für die künstliche Agglutination, indem bei dieser auch meist Eiweißkörper oder fällbare Substanzen durch Chrysoïdin, Alkohol u. s. w. gefällt werden und dabei die Mikroorganismen oder feinste, mikroskopische anorganische Partikel (TUSCH) agglutinieren. Die Agglutination zertrümmerter Tuberkelbazillen (KOCH) oder zerriebener Diphtheriebazillen könnte als eine Art Mittelform zwischen Agglutination und Präzipitation betrachtet werden. Bei diesen Bakterien können die Körpersubstanzen vielleicht infolge einer eigentümlichen Beschaffenheit ihrer Membran nicht in die umgebende Flüssigkeit austreten, so dass hier reagierende gelöste Stoffe fehlen. Durch die mechanische Zerstörung der Bakterienleiber werden nun solche frei, ihr Uebertritt in die Umgebung möglich und nun erzeugt das Immunserum den Niederschlag, der teils aus den geschädigten Bazillen und teils aus freigewordenen und in Lösung gegangenen Körpersubstanzen besteht.

Einen direkten Uebergang der Bakterienkörpersubstanz in präzipitable Substanz demonstriert NEUFELD[91], indem die durch Kaninchengalle erzeugte

Lösung der Pneumokokken durch Immunserum präzipitiert wird, wobei der Niederschlag aus schwachlichtbrechenden hyalinähnlichen Massen von kugliger oder länglicher Form besteht, welche die Größe roter Blutscheiben und darüber besitzen. Diese Niederschläge würden somit noch etwas an die organisierte Form erinnern, so wie NICOLLE bereits die Niederschläge aus alten Colikulturen als sehr ähnlich den Mikrobenhaufen beschrieb, bestehend aus glänzenden rundlichen und ovalen, auch unregelmäßigen Partikeln.

Zunächst wäre auf einen allerdings nur quantitativen Unterschied zwischen Agglutinin und Präzipitin aufmerksam zu machen, auf die große Differenz der Mengen, in welchen jeder der Körper reagiert; das Agglutinin ist noch in geradezu kolossalen Verdünnungen wirksam; VAN DE VELDE fand ein Typhusimmunserum vom Pferde noch in der Verdünnung von 1:1000000 wirksam. DURHAM spricht von einem Immunserum, dessen Grenzwert bei der Verdünnung 1:2000000 lag. Die Präzipitine wirken in geringen Verdünnungen 1:10—1:40, während man die reagierenden Eiweißlösungen außerordentlich verdünnen kann, 1:100000 und mehr.

Dieser quantitative Unterschied braucht kein essentieller zu sein und könnte eine Erklärung mit der Vorstellung finden, dass für die um das Tausendfache gegenüber den unter der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit gelegenen Partikeln der kolloïden agglutinablen Materie größeren Bakterien viel geringere Mengen Agglutinins (Präzipitins) genügen, um dieselben so zu beeinflussen, dass sie zusammenflocken und bei ihrer relativen Größe bald sichtbar werden, während für jene feinsten Teilchen größere Mengen präzipitierender Substanz notwendig wären, bis sich makroskopisch fühlbare Flocken bilden; es ist nicht auszuschließen, dass eine mikroskopische Methode uns noch in den präzipitablen Flüssigkeiten, lange bevor es zum sichtbaren Niederschlag kommt, feinste Aggregate sichtbar machen wird. Für die Beziehung, welche die Agglutinine zur Virulenz zeigen, bestehen, wenn diese Beziehungen auch noch nicht geklärt und festgelegt sind, bei den Präzipitinen allem Anscheine nach keine Analogieen, wenigstens sind sie ebensowenig als die zwischen den Wertigkeiten des Agglutinins und des Präzipitins genauer erhoben.

Es besteht aber noch mehrfach kein vollständig analoges Verhalten zwischen den Agglutininen und Präzipitinen. So fand PICK, dass erwärmtes Typhusimmunserum Typhusbouillonfiltrate nicht mehr präzipitiere, trotzdem die agglutinierende Fähigkeit vollständig erhalten bleibt. WINTERBERG sah, dass nach Erwärmen der Kulturfiltrate bei Zusatz von Immunserum keine Niederschlagsbildung eintritt, während erwärmte Bazillen vom Serum agglutiniert werden. Ganz wesentlich spricht für die Verschiedenheit des Agglutinins und des Präzipitins die von PICK konstatierte Thatsache, dass beim Pferde das Typhusagglutinin am Pseudoglobulin hängt, während die Präzipitine (Serumkoaguline) sich in der Euglobulinfraktion finden und auch durch die Dialyse getrennt werden können. Endlich sprechen auch die Ausfällungsversuche RADZIEVSKYS[92], BELJAEFFS[27] und BAILS für die Verschiedenheit der Agglutinine und Präzipitine. Ersterer fällte Colifiltrate mit dem zugehörigen Immunserum und prüfte die Agglutination der Flüssigkeit auf Coli, BAIL hat die Versuche an Typhusbouillonfiltraten durchgeführt. Er hat z. B. 10 ccm Typhusbouillonfiltrat mit 0,1 ccm eines Kaninchenimmunserum (gewonnen durch Immunisierung mit dem Typhusexsudat von Meerschweinchen)

versetzt. Nach erhaltener Fällung zeigt die abzentrifugierte Flüssigkeit unveränderte Agglutination, während Zusatz von neuem Filtrat keine Trübung macht, wohl aber Zusatz von Serum (also kein Ueberschuss von Serum, wohl aber der koagulablen Substanz vorhanden war). BRIEGER & MAYER endlich fanden im Immunserum, welches mit einem ziemlich weit abgebauten Derivat von Typhusbazillen hergestellt worden war, Agglutinin und kein Präzipitin. Diese Thatsachen würden dafür sprechen, dass die Agglutinine von den Präzipitinen vollständig zu trennen sind. Dagegen haben KRAUS & PIRQUET[93] in analogen Versuchen wie BAIL eine thatsächliche Abnahme des Agglutiningehaltes gefunden. Bei Zusatz von Serum im Verhältnis 1 : 100 oder 1 : 200 tritt eine beträchtliche Abnahme der Agglutinationsfähigkeit bis auf $1/_5$ ja auf $1/_{10}$ der ursprünglichen des Serums auf. Bemerkenswert ist, dass dieser Verlust nur bei Zusatz geringer Serummengen auftritt, der nur eine Trübung, kaum eine Niederschlagsbildung zur Folge hat, während bei großen Serummengen 1 : 5 oder 1 : 10 des Bouillonfiltrates neben deutlicher Niederschlagsbildung keine Abnahme der Agglutinine eintritt. WASSERMANN[19] konnte ebenfalls bei einem Gemenge von 18 ccm Pycocyaneusfiltrat und 2 ccm Immunserum eine Abnahme des Agglutinationstiters von 1 : 1200 auf 1 : 10° erreichen. ASAKAWA giebt an, vollständige Absättigung des Agglutinins erhalten zu haben. RODET[95] endlich sah bei normalen Seris durch Absorption mit Bazillen die agglutinierende wie die präzipitierende Fähigkeit des Serums verschwinden. KRAUS[92] legt auch der Thatsache, dass erhitztes Serum im allgemeinen die Thätigkeit zu präzipitieren verliert, keine prinzipielle Bedeutung bei, indem hierbei das Bindungsvermögen des Agglutinins für die präzipitable Substanz erhalten bleibt: Typhusbouillonfiltrat, mit erhitztem, noch agglutinierendem Typhusserum versetzt, verliert die Fähigkeit, auch durch frisches Immunserum ausgefällt zu werden. KRAUS[95] ist daher geneigt, für beide Substanzen eine gemeinsame haptophore Gruppe mit verschieden fällenden Gruppen anzunehmen, wobei die präzipitierende, die thermolabile, weniger widerstandsfähig ist als die agglutinierende; erstere ist aber noch imstande präzipitable Substanzen zu binden.

Nun sind die reagierenden Körper sehr mannigfach: weder die agglutinogene Substanz der Bazillen, noch das Agglutinin sind einheitlich zusammengesetzt. Zunächst wäre anzuführen, dass sich KRAUS & JOACHIM[13] die Agar- und die Bouillonkulturen von Typhusbazillen nicht gleichwertig erwiesen haben; das Serum eines mit lebenden Typhusbazillen immunisierten Pferdes agglutinierte die erwärmten Bazillen von Agarkulturen nicht, sondern nur die von Bouillonkulturen. Wir kennen durch JOOS an den Bazillen ferner eine thermolabile und eine thermostabile Substanz, KRAUS & JOACHIM haben, wie bereits ausgeführt wurde, auch an den löslichen Substanzen gegen Temperatur verschieden widerstandsfähige Komponenten nachgewiesen, eine thermostabile im Bouillonfiltrat, eine thermolabile im Kochsalzauszug. Dabei zeigte sich, dass jedoch diese Eigenschaften auch nicht konstant sind, sondern vice versa wechseln.

Zu diesen teils durch Auslaugung lebender und abgestorbener Bakterienkörper, unter der Einwirkung verschiedener Fermente mehr oder weniger weit abgebauten und veränderten agglutinogenen und präzipitogenen Substanzen kommen noch die gereinigten Koaguline PICKS, welche keine Biuretreaktion mehr geben, gegen Kochen mit Säuren widerstandsfähig sind und ihre mehr oder weniger noch reagierenden künstlichen Abbauprodukte.

Eine ähnliche Mannigfaltigkeit besteht auch für die Agglutinine und Präzipitine. Eisenberg & Volk unterscheiden ähnlich wie Joos im Agglutinin einen thermolabilen und einen thermostabilen Anteil, wobei der letztere beim Erhitzen nicht zerstört wird, sondern noch die Bindungsfähigkeit bewahrt, welche nach Eisenberg & Volk in einer von der Norm verschiedenen Progression vor sich geht. Nach denselben Autoren verliert das Immunserum über 60° zunehmend an Agglutinationsfähigkeit, es kommt immer mehr nur zur unvollständigen Agglutination (Agglutinoïdwirkung) und bei 70° ist überhaupt keine vollständige Agglutination mehr zu beobachten. In den Versuchen Picks hat das durch wiederholte Salzfällung gereinigte Immunpseudoglobulin versetzt mit dem gleichen Volumen gesättigter Harnstofflösungen, vorsichtig selbst bis zum Kochen erhitzt, seine Agglutinationsfähigkeit nicht nur erhalten, sondern sie war sogar höher als vor demselben. Der Vorgang der Präzipitation scheint überhaupt von der Konzentration der Eiweißkörper und vom Salzgehalt abhängig zu sein, steht daher auch der Koagulation der Eiweißkörper durch Hitze nahe (Pick). Ein anderes Beispiel dafür, wie sehr die Natur der Eiweißkörper für die Resistenz des Agglutinins resp. Präzipitin maßgebend ist, giebt Picks Beobachtung über das Choleraagglutinin des Pferdeserums, das am Euglobulin hängend bei 65° bereits zerstört wird und auch durch Harnstoff oder Steigerung des Salzgehaltes nicht haltbarer gemacht werden konnte.

Die Mannigfaltigkeit der reagierenden Körper hat aber auch einen inneren Zusammenhang noch in der Richtung, dass die Art der jeweiligen Immunprodukte zweifellos auch bedingt wird vom jeweiligen Zustande, in dem sich die Eiweißkörper mit der reagierenden spezifischen Gruppe befinden, von der Konstruktion sozusagen des Moleküls. Joos hat zuerst prinzipiell darauf aufmerksam gemacht, dass Immunsera derselben Art Verschiedenheiten besitzen, die vom Zustande des zur Immunisierung verwendeten Bakterienmateriales abhängen. Je nachdem, ob die Immunisierung mit lebenden oder mit bei 62° abgetöteten Typhusbazillen stattgefunden hat, besitzt das Agglutinin Unterschiede, indem das erstere eine beschränktere Agglutinationsfähigkeit (keine oder mangelhafte für erwärmte Bazillen) als das letztere besitzt, wenn es auch in den Lösungen ausgedehntere Niederschläge erzeugt als das erstere. Bei den Choleravibrionen hielt Kolle, wie erwartet, erwärmte Vibrionen für das günstigste Immunisierungsmaterial, unsere Erfahrungen bei der Immunisierung von Pferden mit Typhusbazillen sprechen ebenso dafür, indem das Serum der Pferde, welche mit erwärmten Typhusbazillen immunisiert worden waren, viel empfindlicher war als jenes bei Immunisierung mit lebenden Bazillen. Auch gewisse Lösungen der Bakterien, bei denen ihre Körpersubstanzen nicht zu sehr verändert wurden, wie es vielleicht bei Wassermanns[19] Aethylendiaminlösung der Diphtheriebazillen der Fall ist, scheinen empfindliche Reaktionsprodukte zu liefern. Wassermanns Serum erzeugt nach der Beschreibung in Extrakten aus Diphtheriebazillen viel massigere Niederschläge als jenes von Schwoner. Nach den angeführten Untersuchungen von Kraus & Joachim verhalten sich auch die Agglutinine bei Immunisierung mit den Filtraten nicht gleich, sondern ergeben Unterschiede, sowohl in der Höhe als im Umfange der Agglutination und der Präzipitation. Analoge Unterschiede wurden von Bail beobachtet zwischen Kaninchenseris durch Typhuskulturen und den durch Typhusperitonealexsudate vom Meerschweinchen erzeugten. Letzteres Serum hat viel reichlichere Niederschläge erzeugt, nach Erhitzung noch

Bouillonfiltrate gefällt, wenn auch in der Höhe der Agglutination keine nennenswerte Differenzen bestehen. Rodet & Lagriffoul haben bei Immunseris, hergestellt mit Bakterien oder den löslichen Produkten derselben, mannigfache Unterschiede gefunden, von denen namentlich zu bemerken ist, dass die mit den alkoholischen Derivaten der Bazillen und der Filtrate die geringste Ausbeute an Agglutinin und Präzipitin ergeben haben. Allerdings spielen bei der Produktion der Immunkörper auch noch andere Momente mit, die von der Art, Individualtiität, vom Ernährungszustande des tierischen Organismus abhängen, so dass sich nicht immer eine gleichbleibende Stufenleiter für den Umfang der Immunprodukte ergiebt, aber es bestehen doch so markante Unterschiede, die nicht etwa auf die Menge der verwendeten agglutinogenen oder präzipitogenen Substanzen zu beziehen sind, da diese im allgemeinen doch in sehr geringer Menge wirksame Reaktionsprodukte geben können.

Uebersehen wir nun alle diese Verhältnisse, die Mannigfaltigkeit der reagierenden Körper, sowohl der agglutinogenen und präzipitogenen Substanzen als auch der Agglutinine und Präzipitine, so finden wir große Analogieen zu den Thatsachen, die bei den Präzipitinen aufgedeckt worden sind. Dieselben haben Obermayer & Pick[96] veranlasst zweierlei Spezifizität zu unterscheiden, die eine, welche durch die Abstammung des Eiweißes bestimmt wird, die originäre (z. B. Typhusbazillen), und die konstitutive, die von der Gesamtstruktur des Moleküls, von der Zustandsphase abhängig ist, in welcher sich das betreffende Eiweißderivat befindet. Wie das Reaktionsprodukt auf bei 70° erhitztes Rinderserum eine größere Reaktionsbreite besitzt als das auf das native Rinderserum, so verhält es sich auch mit dem Immunserum auf erwärmte Bazillen gegenüber dem durch lebende Typhusbazillen erzeugten.

Bei weit abgebauten Bakterienderivaten ergeben sich dieselben Analogieen. Wie das biuretfreie Präparat Obermayer & Picks noch imstande war zu immunisieren, so erzeugte das Brieger-Mayersche Präparat von Typhusbazillen noch Agglutinine und nach Kraus-Joachim noch Präzipitine zwar nicht auf die Lösung des Präparates selbst, wohl aber auf Bakterienauszüge. Ein biuretfreies, durch das Fehlen der Millonschen Reaktion und durch die Alkohollöslichkeit vom ursprünglichen Bakterienleibe weitabliegendes Derivat Picks war nicht mehr imstande agglutinogen oder präzipitogen zu wirken, wiewohl es selbst im empfindlichen Typhusimmunserum noch spezifische Niederschlagsbildung hervorrief, analog wie ein anderes durch Trypsinverdauung und nachträglicher Gerbsäurefällung hergestelltes Präparat. Diese Lösungen enthielten noch präzipitable Substanz, analog wie Obermayer & Pick beim Rinderserum eine Resistenz der präzipitablen Substanz gegen die Trypsinverdauung fanden. Auf andere Analogieen habe ich bereits gelegentlich hingewiesen. So findet das Ansteigen der Mitagglutinine bei Immunisierung mit einem Bakterium eine Analogie im Pick-Obermayerschen Versuche, in welchem bei Kaninchen, die, als $^{1}/_{4}$ Jahr nach Immunisierung mit Rinderserum der Gehalt an Rinderserumpräzipitin bereits im Schwinden war, mit Pferdealbumosen behandelt wurden, in dem Serum nicht nur Pferdepräzipitin auftrat, sondern auch die Bildung von Rinderpräzipitin neuerdings angeregt wurde. Auch die Dauer der Immunisierung bietet Analogieen. Bei der Immunisierung mit gekochtem Rinderserum erhält man zunächst ein Reaktionsprodukt auf gekochtes, später erst auf unverändertes Serum. Bei langfortgesetzter Bakterienimmunisierung traten Mit- und Nebenagglutinine immer reichlicher auf.

Auf unsere spezielle Frage angewendet, hätten wir in den Bouillonfiltraten von Typhusbazillen noch solche Derivate des Bakteriums, welche die Agglutinine binden, wodurch sich der Verlust an Agglutinin erklärt. In größerer Menge sind Substanzen vorhanden, welche mit Präzipitinen in Verbindung treten. In eigens darauf gerichteten Versuchen kann man vielleicht auch finden, dass jeweilig auch wechselnde Verhältnisse vorliegen, insoferne als das eine Mal mehr solcher Körper vorhanden sind, die mit den Agglutininen agglutinieren, das andere Mal weniger, wodurch eventuell die widersprechenden Versuche verschiedener Autoren eine befriedigende Erklärung finden könnten.

Nach dem früher Angeführten scheint eine Analogie auch so weit zu bestehen, dass wie für die Eiweißkörper auch bei den Bakterien die wirksamsten agglutinierenden und koagulierenden Immunsera erhalten werden, wenn das molekulare Gefüge des Bakterienkörpers nicht allzusehr alteriert ist, sondern bei einer Zustandsänderung, die zwischen der nativen Form und dem Zerfall eine mittlere Phase einhält. Ist die gegebene Veränderung des molekularen Gefüges von diesem Zustande weit entfernt, hat der Abbau den reaktionsfähigen Anteil mitergriffen, so treten überhaupt keine Reaktionsprodukte bei der Immunisierung mehr auf (die früher angeführten Typhuskoaguline Picks). Damit kommen wir zu der Vorstellung, dass die präzipitogenen und die agglutinogenen Eigenschaften des Bakterienkörpers zwei verschiedenen Zustandsänderungen desselben Eiweißkörpers entsprechen. Ich habe darauf hingewiesen, dass es nicht leicht gelingen wird, scharf abgegrenzte Zustandsphasen des Bakterieneiweißes zu erhalten, die auch biologisch einheitlich wirken würden, also nur agglutinogen. Es wird daher stets Uebergänge geben, so dass die Immunprodukte nicht einheitlich sind. Damit findet die Thatsache, dass ein Bakterienderivat, das nach chemischen Begriffen als einheitlich anzusehen ist, ein mehrfach wirkendes Serum, ein agglutinierendes und ein präzipitierendes giebt, seine Erklärung, indem noch immer Zustandsphasen bestehen, welche teils dem nativen Bakterieneiweiß, teils dem seiner Derivate entspricht. Mit Berücksichtigung der bereits früher hervorgehobenen Unterschiede des tierischen Organismus ist auch die Möglichkeit vorhanden, dass die jeweiligen Immunprodukte eines und desselben Eiweißkörpers verschieden sind. Es ist auch möglich, dass die verschiedenen Reaktionsprodukte chemische Differenzen zeigen und sich scharf trennen lassen, wie es bei der von Pick gefundenen Trennung der Agglutinine und Koaguline im Pferdeserum der Fall ist. Für die chemische Differenz wird höchstwahrscheinlich der Zustand und die Zustandänderung des nativen Eiweißes, seiner Eiweißkörper, der molekulare Bau des Derivats u. s. w. von Bedeutung sein. Biologisch hängen die Substanzen doch von der Spezifität des Eiweißkörpers ab, von dem sie abstammen, und der Reaktionsvorgang ist derselbe. Ich kann hier nur dieselbe Formulierung bezüglich des Verhältnisses der Agglutinine und Präzipitine wiederholen, wie ich dieselbe an anderer Stelle[97] bereits ausgesprochen habe. »Unter Acceptierung dieser Anschauungen würde demnach der Streit über die Verschiedenheit oder Identität der agglutinogenen und der präzipitogenen (koagulinogenen) Substanz der Bakterien sozusagen müßig erscheinen; die chemische Verschiedenheit gestattet weder die Annahme, dass die Substanzen selbstständig im Bakterieneiweiß vorgebildet sind, noch, dass sie identisch sind; als Derivate desselben nativen Eiweiß lösen sie biologisch Reaktionsprodukte aus, die auf den jeweiligen Zustand des

Bakterieneiweißes oder seiner reagierenden Derivate gleichsinnig und spezifisch einwirken.«

Agglutination und Präzipitation als Teilerscheinungen einer identischen biologischen Reaktion desselben Eiweißes finden wir nur bei den Bakterien; Bordet hatte seinerzeit die agglutinierende und präzipitierende Eigenschaft des Choleraimmunserums analogisiert mit denen eines Blutkörperchen (Hühnerblut) agglutinierenden Immunserums, und die präzipitierende Wirkung desselben auf die im Serum (Hühnerserum) enthaltenen Eiweißkörper; Ford[98] hat diese Analogisierung bereits als unzutreffend bezeichnet und ganz richtig nur eine Lösung von Blutkörperchen als das Paralogon zum Bakterienfiltrat erkannt; daher haben die Agglutinine der roten Blutkörperchen mit den Präzipitinen des Blutserums zunächst keine Beziehung. Die Bakterien und ihr flüssiges Nährsubstrat allein sind in gewisser Beziehung adäquat spezifisch.

Litteratur.

Die bei einzelnen Autoren verwiesene Nummer bezieht sich auf das Litteraturverzeichnis nach dem Abschnitt VI.

[1] Bordet, Sur l'action des sérums préventifs. Ann. Pasteur, 1896. — [2] Widal & Sicard, La réaction agglutinante sur les bacilles morts. Soc. de biol., 1897, p. 116. — Dies., Étude sur le sérodiagnostic. Ann. Pasteur, 1897. — [3] van der Velde, Influence de la chaleur etc. Bull. de l'acad. roy. de méd. Belg., 27. mars 1897. — [4] R. Kraus, Ueber spezif. Reaktionen in keimfreien Filtraten etc. Wien. klin. Woch., 1897. — [5] Nicolle, Recherches sur la substance agglutinée. Ann. Pasteur, 1898, t. 12, p. 161. — [6] Levy & Bruns, Nr. 94. — [7] Rodella, Nr. 154. — [8] Winterberg, Untersuchungen über das Typhusagglutinin u. die agglutinierbare Substanz d. Typhusb. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32, S. 375. — [9] Pick, Zur Kenntnis der Immunkörper. I., II. u. III. Mitt. Hoffmeisters Beiträge, 1901, Bd. 1. — [10] Brieger & Schütze, Nr. 34. — [11] Brieger & Mayer, Nr. 85. — [12] Rodet & Lagrifoul, Nr. 99 u. Journ. de phys. and path. gén., 1902 juillet. — [13] Kraus & Joachim, C. f. Bakt., 1904, Bd. 37. — [14] Malvoz, Étud. sur l'agglut. Ann. Past., 1897, t. 11. — [15] Al. Carega, Ueb. d. akt. Subst. von B. coli. C. f. Bakt., Bd. 34, Nr. 4. — [16] A. Joos, Untersuchungen über die verschiedenen Agglutinine des Typhusserums. Centralbl. f. Bakt., 1903. Bd. 33, S. 762. — [17] Eisenberg & Volk, Untersuchungen über die Agglutination. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40, S. 267. — [18] Kierstein, Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit von Bakterien, insbes. von Typhusb. Ztschr. f. Hyg., Bd. 46, S. 229. — [19] A. Wassermann, Ueber Agglutinine u. Präzipitine. Ztschr. f. Hyg., Bd. 42, S. 267. — Ders., Ueber ein neues Diphtherieserum. Deutsche med. Woch., 1902, S. 785. — [20] Kolle & Gotschlich, Ztschr. f. Hyg., Bd. 44. — [21] Dineur, Recherches sur le mécanisme de l'agglutination du bac. typhique. Bull. de l'académie roy. de méd. de Belgique, 1898. — [22] Harrison, The agglutinating substance. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, S. 115. — [23] Defalle, Sur le rôle de l'enveloppe des microbes dans l'agglutination. Ann. Pasteur, 1902, p. 756. — [24] Th. Smith & A. L. Reagh, The non-identity of agglutinins acting upon the flagella and upon the body of bacteria. Americ. assoc. of Pathologists, Washington, may 1903; Studies from the Rockfeller Institute, 1904, vol. 1. — [25] l. c., Nr. 45. — [26] Joachim, Ueber das quantitative Verhalten der Eiweißkörper in menschl. u. tier. Flüssigkeiten. K. k. Ges. d. Aerzte in Wien, 16. Mai 1902 u. Wiener klin. Woch., 1902, S. 565. — [27] Beljaeff, Ueber einige Eigenschaften agglutinierender sowie anderer spezif. Serumarten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Nr. 445. — [28] Achard & Bensaude, Bensaude thèse, Paris 1897. — [29] Rodhain, Beitrag zur Kenntnis der wirksamen Substanzen des Antistreptokokkenserums. Hofmeisters Beiträge, Bd. 3, S. 451. — [30] Lipschütz, l. c. Nr. 223. — [31] Walker, Journal of exper. med., 1901, vol. 5. — [32] Thellung, Nr. 333c. — [33] Romberg, Nr. 331. — [34] Asakawa, Ueber das Wesen der Agglutination etc. Ztschr. f. Hyg., Bd. 45, S. 93. — [35] Alexis Werner & S. Ismailova, Sur la nature chimique de la substance agglutinante du sérum typhique. Soc. de biol., 13. VI. 1903. — [36] E. Jacobsthal, Ueber trockene Konservierung agglutinierender und präzipitierender Sera. Arch. f. Hyg., Bd. 48, S. 207. — [37] Schwoner, Wien. klin. Wochenschr., 1902, S. 1274. — [38] Lipstein, Deutsche med. Wochenschr., 1902. — [39] Shiga, Weitere Studien über den Dysenteriebacillus. Ztschr. f. Hyg., Bd. 41,

S. 355. — [40] O. Bail, l. c. Nr. 43. — Ders., Versuche üb Typhusagglut. u. -Präzipit. Arch. f. Hyg., Bd. 42. — [41] Grünbaum, Theorie of immun. III. lect. Lancet, 1903, vol. 2, p. 944. — [42] Volk & de Walle, Ueb. Hemmungserscheinung bei frischen Immunseris. Wien. klin. Woch., 1902, S. 1305. — [42a] Scheller, Exper. Beitr. z. Agglutin. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 36. — [42b] Kraus, Wien. klin. Woch., 1901, S. 1191, Disk. — [43] Joos, Untersuchungen über d. Mechanismus d. Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 36, S. 422. — [44] Bordet, Sur le méchanisme de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1899. — [45] Friedberger, Untersuchungen über die Bedeutung der Salze für die Agglutination. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, Nr. 8. — Ders., Ueber die Wirkungsweise anorganischer Salze u. organischer Krystalloide auf die Agglutination der Bakterien. Ebd., Bd. 31, S. 109. — [46] Joos, Ueber die Bedeutung anorganischer Salze für die Agglutination der Bakterien. Ebd., 1901, Bd. 30, Nr. 23. — Ders., Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutinat. II. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 203. — [47] Ph. Eisenberg, Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 259. — [48] Altobelli & Memmo, Ueber die Erscheinung der Agglutination. Ebd., Bd. 31. — [49] W. Pauli, Untersuchungen über physikalische Zustandsänderungen der Colloide. Hofmeisters Beiträge, Bd. 3, S. 225; Bd. 5, S. 27. — [50] Förster, l. c. Nr. 10. — [51] Hahn & Trommsdorf, Ueber Agglutinine. Münch. med. Woch., 1900, S. 413. — [52] Landsteiner & Jagič, Ueber die Verbindungen u. die Entstehung von Immunkörpern. Münch. med. Woch., 1903, S. 764. — [53] Sv. Arrhenius, Die Anwendung der physikalischen Chemie auf die Serumtherapie. Arb. aus d. deutsch. Reichsgesundheitsamte, Bd. 20, S. 559. — [54] Kraus & Eisenberg, Ueber Immunisierung mit Immunsubstanzen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 208. — [55] Neisser & Lubowski, Lässt sich durch Einspritzung agglutinierter Typhusbazillen eine Agglutininproduktion hervorrufen? Ebd., 1901, Bd. 30, S. 483. — [56] Rehns, Contributions à l'étude de l'immun. acquise. Soc. de biol., 1900, S. 1058. — [56a] Wassermann, Kongress f. Hygiene in Brüssel 1903 u. d. Handbuch Bd. IV. — [57] Landsteiner, l. c. — [58] J. Rodet, Sur l'agglutination du B. coli et du bacille typhique. I. Sur les races du bact. coli au point de vue de leur pouvoir agglutinative. Journ. d. phys. et path. gén., 1899, t. 1, p. 806. — Ders., Sur l'agglutination du bacille d'Eberth et du B. coli, II. mém., Bacilles typhiques cadavériques. Ibid., 1900, t. 2. — [59] H. E. Durham, Some theoretical considerations upon the nature of Agglutinins etc. Journ. of exper. med., vol. 5, p. 353. — [60] Schmidt, Clairmont, Paltauf, s. Agglut. d. Kapselbaz. — [61] Kretz, l. c. 240. — [62] Achard & Bensaude, Sur l'agglutination des divers échantillons du bac. d'Eberth. Soc. de biol., 1896, p. 940. — [63] Kolle, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 9. — [64] Johnston & Mac Taggart, Brit. med. Journ., 1898, p. 1936. — [65] van der Velde, Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique, 1897, t. 11, Nr. 3. — [66] Mills, De la méthode de la serodiagnostic. XII. internat. med. Kongress, Moskau 1898. — [67] Nicolle & Trénel, Recherches sur le phénomène de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1902, p. 562. — [68] J. Courmont, Bacilles d'Eberth dans le sang des typhiques. Journ. de phys. et pathol. générale, 1902, p. 155. — [69] Sacquépée, Variabilité de l'aptitude agglutinative de bacille d'Eberth. Ann. Pasteur, 1901, t. 4. — [70] Rehns, Mesure de l'agglutinabilité du bac. typhique. Soc. de biol., 21. XII. 1901. — [71] Bancel, De la non-agglutinabilité primitive des quelques bacilles d'Eberth. Journ. de phys. et pathol. gén., 1902, p. 519. — [72] Remy, Contribution à l'étude de la fièvre typhoide et de son bacille. Ann. Pasteur, 1901, c. 3. — [73] Cambier, Emery, Revue d'Igiène, février 1902, nr. 1903 citiert bei Bancel. — [74] Tarchetti, Sul valore della serodiagnosi nell' infezione tifoide. Clin. med. ital., 1899, p. 16. — [75] Smith & Tennant, l. c. — [76] Mc. Weeney, Royal acad. of med. in Irland, 13. I. 1899. Brit. med. Journ., 11. Febr. 1899. — [77] Ch. Lesieur, Rapports entre l'agglutinabilité et la mobilité des bacilles d'Eberth. Journ. de phys. et pathol. gén., 1903, t. 5, p. 539. — [78] P. Th. Müller, Ueber die Immunisierung des Typhusbac. gegen spezifische Agglutinine. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 2. — [79] Ph. Eisenberg, Anpassung der Bakterien an die Abwehrkräfte des Organismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 739. — [80] R. Schmidt, Zur Kenntnis der »Paratyphusbacillosen«. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 50. — [81] Korte, l. c. 241. — [82] Ransom & Kitashima, Untersuchungen über die Agglutinationsfähigkeit der Choleravibrionen durch Choleraserum. Deutsche med. Woch., 1898, S. 293. — [83] Cole Refus, Ueber die Agglutination verschiedener Typhusstämme. Ztschr. f. Hyg., Bd. 46. — [84] E. W. Walker, Immunisation against immune serum. Journ. of path. and bact., 1902, vol. 8. — [85] Fr. Hamburger, Ueber spezifische Virulenzsteigerung in vitro. Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 4. — [86] Pfeiffer, l. c. — [87] Pfeiffer & Friedberger, Ueb. d. Wesen d. Bakterienvirulenz nach Untersuch. an Choleravibrionen. Berl.

klin. Woch., 1902, S. 581. — [88] ERICH COHN, Ueber die Immunisierung von Typhusbazillen gegen die baktericiden Kräfte des Serums. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 45, S. 61. — [88a] NICOLLE, L'agglutination spontanée des cultures, ses rapports avec l'agglutination par les sérums. Soc. de biol., 12. XII. 1898. — [89] R. KRAUS, Ueber diagnostische Verwertbarkeit der spezifischen Niederschläge. Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 29. — [90] KRAUS & SENG, Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Agglutination. Ebd., 1899, Nr. 1. — [91] NEUFELD, Nr. 25. — [92] RADZIEVSKY, l. c. Nr. 215. — [93] KRAUS & PIRQUET, Weit. Untersuchungen über spez. Niederschläge. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 60. — [94] RODET, Sur l'agglutinine des sérums normaux. Soc. de biol., 1903, p. 1628. — [95] KRAUS, Zur Theorie der Agglutination. Ztschr. f. Heilk., Abt. f. inn. Med., Bd. 23. — [96] OBERMAYER & PICK, Ueber den Einfluss physikalischer und chemischer Zustandsänderungen präzipitinogener Substanzen auf die Bildung von Immunpräzipitinen. K. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien, 22. Mai 1903; Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 22. — Dies., Beiträge zur Präzipitinbildung (Art- und Zustandsspezifizität, Beeinflussung der chemischen Eigenart des Tierkörpers). Ebd., 1904, S. 265. — [97] R. PALTAUF, Ueber Agglutination und Präzipitation. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50. — [98] FORD, Beitrag zur Lehre von den Hämagglutininen. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 363.

IX. Die Theorieen über die Agglutination.

Mit den Erörterungen über das Verhältnis zwischen Agglutination und Präzipitation, wonach die erstere als ein Aequivalent der letzteren in Bezug auf Bakterieneiweiß resp. seiner Derivate zu betrachten ist, ergiebt sich bereits eine prinzipielle Entscheidung über das Wesen der Agglutination, wenn auch noch nicht eine Erklärung für den Mechanismus des Zustandekommens des Phänomens. Mit dieser Auffassung fallen alle Vorstellungen von Schutzwirkung, von Präparation für die Wirkung der Alexine, für Immunität (gegen Krankheitserreger) oder der Selbstverteidigung (réaction de défense) welche man für die Bakteriumagglutination entwickelt hatte, ja auch die eines Zeichens einer vorausgegangenen Infektion (réaction d'infection), kurz alle Beziehungen, die sich auf Bakterienschädigung, Virulenz, Krankheitserregung und ihre Gegenwehr beziehen — sie ist nur als Zeichen für die Resorption von Bakterienkörpersubstanzen, für die nicht giftigen Eiweißbestandteile der Bakterienzelle ohne Beziehung zu einer Virulenz u. s. w. zu betrachten. Unter natürlichen Verhältnissen wird dieselbe allerdings auch zum Zeichen d'infection, ob ein spezifisches, das hängt von der jeweiligen Natur und Art der bakteriellen Substanzen ab; sie ist keine Immunitätsreaktion im Sinne von Krankheitsschutz, sondern nur insoweit als man die Reaktion auf antigene Substanzen überhaupt gemeinsam als Immunitätsreaktion bezeichnet, in welchem Sinne ja auch die Antikörper auf Eiweißkörper überhaupt darunter einbezogen werden.

Nachdem die Vereinigung von agglutinabler Substanz und Agglutinin als chemische Verbindung zu betrachten ist, so muss jede Theorie des Phänomens mit dieser Thatsache in Einklang gebracht werden. Sämtliche Theorieen mehr oder weniger teilen sich in zwei Gruppen; in der einen werden morphologische oder aus gewissen Erscheinungen erschlossene Veränderungen und Vorgänge außen oder an den Bakterienzellen als Ursache angenommen, in der anderen wird hauptsächlich auf chemische oder physikalische Zustandsänderungen oder auf beide rekurriert.

Bekanntlich ging die erste Vorstellung GRUBERS über den Mechanismus des Vorganges von der Annahme aus, dass die Bakterien klebrig werden und dadurch bei Berührung aneinander verkleben und auf diese Weise sich Haufen bilden. Allerdings könnte auch eine chemische Verbindung zwischen Agglutinin und agglutinabler Substanz Veränderungen

an den Bakterienhüllen setzen, durch welche letztere klebrig werden, die Bakterien ihre Beweglichkeit verlieren. GRUBERS Hypothese konnte bei den beweglichen Bakterien mit der einen Annahme des Klebrigwerdens auch die Haufenbildung erklären, indem die beweglichen Bakterien aneinanderstoßen und aneinander kleben bleiben. Da aber weder Veränderungen an den Geißeln der beweglichen Bakterien, noch auch eine Verquellung der Zwischensubstanz bei dem Fadenwachstum zu sehen ist, gab GRUBER selbst zu, dass seine Erklärung nicht zutreffend sei; er modifizierte dieselbe dahin, dass, wie Stoffe aus den Filtraten alter Kulturen durch die Immunsera gefällt werden, auch in den Bakterienmembranen gewisse Bestandteile unlöslich werden, wodurch die Membranen schrumpfen, teils Stoffe ausgeschieden werden, und so auf der Oberfläche der Bakterien klebrige Rauhigkeiten entstehen. Das Klebrigwerden resp. Unlöslichwerden der äußeren Membranschichten mache auch ohne weiteres das Fadenwachstum verständlich. GRUBER rekurriert schließlich auf die Agglutination roter Blutkörperchen, wobei dieselben thatsächlich auffallende Veränderungen zeigen, welche für eine klebrige Beschaffenheit sprechen könnten, so das Aneinanderhaften der Körperchen, wobei die Zellen sich zu elliptischen und länglichen Formen verziehen und bei Druck schwer voneinander zu trennen sind. Doch besteht, wie man bei Gemengen von zweierlei Blutkörperchen unter Einwirkung eines nur die eine Art beeinflussenden Immunserums deutlich sehen kann, auch hier keine allseitig zur Geltung kommende Klebrigkeit, indem nur die beeinflussten Blutkörperchen aneinander kleben, nicht aber Verklebung derselben mit normalen, unbeeinflussten zustande kommt (BORDET[3], R. KRAUS[4]). Es geht daraus hervor, dass die anscheinende Klebrigkeit der einen keine absolute Eigenschaft derselben ist. Für die Agglutination von Ricin, Abrin und Krotin, bei welcher GRUBER[2] annimmt, dass ein Eiweißkörper des Stromas der Blutkörperchen in einen schwer löslichen, klebrigen Eiweißstoff umgewandelt wird, hat MÜLLER[4] nachgewiesen, dass aus den roten Blutkörperchen hyaline Kugeln austreten, so dass er geneigt ist, in dieser ausgetretenen Substanz die Ursache für die Agglutination zu sehen. Somit würde auch die Analogie, die GRUBER in seiner modifizierten Theorie heranzieht, nicht vollständig stimmen. Außerdem ergeben sich für die Erklärung der Haufenbildung in dem Falle des raschen Eintretens der Immobilisierung der Bakterien dieselben Schwierigkeiten, welche er gegenüber PFEIFFERS[6] Annahme von Paralysinen geltend gemacht hat, gegen Stoffe, welche die Bewegungsfähigkeit der Bakterien aufheben sollten. Solche Substanzen könnten bei unbeweglichen Mikroorganismen, wie GRUBER in seiner Erwiderung hervorhob, ja keine Wirkung ausüben, und doch bilden auch solche Häufchen. Bei primärer Immobilisierung der Bakterien, die plötzlich, teilweise ohne komplette Haufenbildung, durch ein starkes Agglutinin hervorgerufen werden kann, müsste man, die Klebrigkeit selbst angenommen, gegen GRUBER denselben Einwurf erheben und für die Haufenbildung noch eine andere Ursache annehmen, ähnlich wie GRUBER für die Agglutination unbeweglicher Bakterien überhaupt in Flüssigkeitsströmungen zufälliger Art die Möglichkeit für Annäherung und Berührung der Bakterien mit folgender Agglutination suchte. Nahe der Theorie GRUBERS stand jene NICOLLES[7]. Er nahm an, dass die agglutinable Substanz, die in den Kulturfiltraten frei enthalten ist, sich in der Bakterienmembran oder in den peripheren Lagen derselben finde; wie in der Flüssigkeit, so sei auch die agglutinable Substanz der Hüllen für

die Einwirkung des Agglutinins empfänglich; unter dieser Einwirkung schwillt die Außenschicht an, wird sichtbar und klebt sich an die der benachbarten Bakterien an. NICOLLE sieht demnach als Wesen der Agglutination eine Koagulation und Verklebung der Außenschichten unter dem Einfluss des agglutinierenden Serums. NICOLLE hat sich später BORDETS Ansicht eines rein physikalischen Vorganges angeschlossen (Soc. d. biol. 1901) um später doch wieder auf die Bedeutung der Beweglichkeit und der Cilien zurückzukommen (1902 vergleiche VIa). Wie die Vorstellung GRUBERS, so fällt auch die Theorie NICOLLES mit der Thatsache, dass keine morphologischen Veränderungen der Hüllen und ihrer Anhänge, der Geißeln, zu sehen sind, dass überhaupt eine klebrige Beschaffenheit der Membranen durchaus nicht bei der Beobachtung des Phänomens immer zur Ansicht kommt, worauf PFEIFFER & KOLLE seiner Zeit bereits aufmerksam gemacht haben. In neuerer Zeit hat ASAKAWA[9] für die Klebrigkeit der Bakterien die Anlagerung des klebrigen Agglutinoglobulin beschuldigt, ohne experimentelle Beweise zu erbringen. Die Theorie DINEURS[10], welche sich ausschließlich auf die Annahme einer Veränderung der Geißeln stützt, bedarf keiner weiteren Diskussion, indem Agglutination auch bei geißellosen Mikroben und bei geißeltragenden ohne jegliche Veränderung an den Geißeln zustande kommt.

Der Anschauungen von EMMERICH & LÖW[11–13], ebenso der von MALVOZ[14] wurde bereits Erwähnung gethan (S. 668). Auch KÖHLERS[15] Annahme von chemischen Substanzen als Ursache der Agglutination muss abgelehnt werden, da sie mit so vielen Thatsachen unvereinbar ist.

Ich[16] habe (1897) die Entdeckung KRAUS'[17] mit dem Mechanismus der Agglutination in Beziehung gebracht und war dazu zunächst veranlasst worden, weil auch unbewegliche Bakterien, die im hängenden Tropfen keine Spur von Bewegung zeigen, wie Pneumobazillen und Pestbazillen, agglutiniert werden können. Bei beweglichen Bakterien, und nur bei solchen war die Agglutinatinationserscheinung zunächst beobachtet worden, konnte die Haufenbildung durch eine gewisse Alteration des Bakterienleibes erklärt werden (Klebrigwerden), nicht aber bei unbeweglichen; »wohl aber würde ein in den Flüssigkeiten vor sich gehender Gerinnungsvorgang dieselbe hervorrufen können und auch mit der Unabhängigkeit des Vorganges der Agglutination selbst vom Leben der Bakterien (WIDAL) in Uebereinstimmung stehen«. Meine Anschauung wurde allgemein so citiert, als ob ich ein rein mechanisches Mitgerissenwerden der letzteren durch in der Flüssigkeit frei entstandene Niederschläge angenommen hätte. Diese Vorstellung, welche mit der Spezifizität der Agglutination im Widerspruch gestanden wäre — mechanisches Mitreißen würde ja eine Spezifizität ausschließen — habe ich jedoch nie gehabt, wofür ich meine zweite darauf bezügliche Aeußerung anführen möchte. In einer Diskussion mit GRUBER, in welcher er sich gegen eine Beziehung der Niederschlagsbildungen zur Agglutination aussprach und für seine Vorstellung von der Alteration der Bakterienhüllen eintrat, bemerkte ich[18] zunächst, dass beide Hypothesen nicht absolut unvereinbar seien; die Unsichtbarkeit des Niederschlages sei kein Argument gegen seine Existenz, die Klebrigkeit der Bakterien könne man nicht sehen, sei nur Annahme, es sei dermalen, fuhr ich fort, »noch nicht auszuschließen, ob nicht durch das Serum eine Substanz aus den Bakterien ausgezogen werde, welche mit einer im Serum vorhandenen sozusagen gerinne, wobei die Bakterien eine Veränderung im Sinne des

Klebrigwerdens erleiden könnten; bei diesem Vorgange werden die letzteren immobilisiert und in Häufchen zusammengeballt. Damit war zweifellos eine Gerinnselbildung in der unmittelbarsten Nähe, an der Oberfläche der Bakterien, angenommen und nicht das Entstehen von Niederschlägen frei in der Flüssigkeit, durch welche die Bakterien »eingefangen« werden sollten. Die Vorstellung ging im Gegenteil dahin, dass die Niederschläge an den Bakterien sozusagen als Zentren der Niederschlagsbildung entstehen, ähnlich wie bei der Fibringerinnung die ersten Fibrinfäden an den weißen Blutkörperchen aufschießen. Konfluenz kleinster Gerinnselbildungen und allmähliche Kontraktion derselben könnte ganz allgemein für bewegliche wie für unbewegliche Bakterien die Häufchenbildung erklären.

Allerdings haben Kraus & Seng[19], die für Niederschlagsbildungen als den einheitlichen Vorgang bei der nichtspezifischen und bei der spezifischen Agglutination eingetreten sind, unter ihren Versuchen solche, bei denen der Niederschlag in der Flüssigkeit entsteht und die suspendierten Teilchen mitgerissen werden. Karmin, Ultramarin werden in Bouillonaufschwemmung durch Alkohol gefällt, nicht aus wässeriger Aufschwemmung; Alkohol erzeugt in der Bouillon Niederschläge. Nicolle hat auch gezeigt, dass die Bakterienpräzipitine imstande sind, feinst suspendierte Teilchen mitzureißen: Talk in Typhusbouillonfiltrat suspendiert wird durch das Immunserum mit den auftretenden Präzipitaten niedergeschlagen. Kraus & Seng haben aber auch Versuche, bei denen der Niederschlag zunächst nur in der nächsten Umgebung der suspendierten Teilchen entsteht, wie bei der wässerigen Aufschwemmung von Tusche, welche durch Alkohol gefällt wird. Hier haftet Gummi an den feinsten Tuschteilchen, der allerdings mit der Zeit auch in der ganzen Flüssigkeit diffundiert, zunächst aber an den Tuschkörnchen und ihrer nächsten Umgebung am reichlichsten vorhanden ist. Durch die Fällung des Gummi durch den Alkohol kommt es zur Niederschlagsbildung, wobei die Tuschkörnchen zu Flocken zusammengeballt werden, weil die Niederschläge sich an ihnen und in ihrer nächsten Umgebung entwickeln.

So ging auch unsere Vorstellung dahin, dass in ähnlicher Weise durch Niederschlagsbildungen, die von den Bakterien unter der Einwirkung des Agglutinins entstehen und sich allmählich verdichten, die Häufchenbildung, die »Agglutination« zustande kommt. Dabei würden sich die Bakterien nicht rein »passiv« verhalten, wie bei in der Flüssigkeit frei entstehenden Niederschlägen, sondern da der Niederschlag unter Beteiligung von in und an den Bakterien vorhandenen Substanzen entsteht, daran aktiv beteiligt sein*). Die leichtere, vielleicht konstante Diffusion der agglutinablen Substanz (Rodet & Lagrifoul[20]) könnte die Ursache dafür sein, dass manche Bakterienarten der Agglutination so leicht zugänglich sind, während andere sich fast refraktär verhalten. Sehr wichtig sind für diese Frage die Untersuchungsergebnisse Löwits, dem es gelungen ist, zwischen den agglutinierten Mikroben stets eine homogene, die Mikroben untereinander verbindende Zwischensubstanz durch Färbung nachzuweisen. Löwit[21] konnte ferner bereits nach kurzer

---

*) Hierher wäre vielleicht auch der jüngst von Neisser & Friedmann, von Bechhold angegebene Versuch zu rechnen, in welchem mit Bleinitrat behandelte, mehrmals gewaschene und wieder in Wasser aufgeschwemmte Bakterien durch Schwefelwasserstoff ausgefällt — agglutiniert werden; mikroskopisch zeigen derartig behandelte Typhusbazillen an den Polen schwarze Körnchen.

Einwirkung des Agglutinins (entsprechend der von EISENBERG & VOLK[22] erwiesenen rasch eintretenden chemischen Bindung) an noch isolierten Bakterien rosa oder rotviolett gefärbte Anhängsel von verschiedener Form beobachten, die sowohl in Kontrollpräparaten ohne Agglutinin, als auch, wenn Desagglutination eingetreten war, fehlten. Wärme, Säure, Alkali, welche Desagglutination hervorrufen, bringen auch die Zwischensubstanz in den agglutinierten Haufen, die Anhängsel an den isolierten Mikroben zum Verschwinden. Mit diesem Befunde LÖWITS fällt eines der Hauptargumente, welche gegen die Theorie erhoben worden sind, dass man nämlich die Niederschläge nicht sehe (GRUBER, MYERS[23] u. a.). LÖWIT kommt auch zu dem Schlusse, dass die an den Mikroben und vielleicht auch frei entstehenden, tinktoriell nachweisbaren Niederschläge bei der Agglutination »als die Ursache der Verbindung der Mikroben untereinander« und als »ein wesentliches Moment der Agglutination« angesprochen werden dürfen.

Andere Einwürfe wie der von NEUFELD[24] u. a. erhobene, dass die Präzipitatniederschläge sich erst nach Stunden entwickeln, während die Agglutinationsflocken in kurzer Zeit auftreten, sind wohl nicht als stichhaltig zu bezeichnen, da es ganz klar ist, dass jene aus vielleicht ums Tausendfache kleineren Partikeln sich entwickelnden Aggregate viel länger brauchen, um bis zu makroskopisch sichtbaren Flocken heranzuwachsen, als wenn sie an den um so viel größeren Bakterien entstehen, deren Suspension bereits eine trübe, wenigstens opaleszente Flüssigkeit darstellt. Auch ein anderes Moment, welches speziell NEUFELD auf Grund seiner Studien an Pneumokokken gegen die Niederschlagstheorie anführt, verliert an Bedeutung, nämlich die Thatsache, dass bei der Pneumokokken- (auch bei Streptokokken-) Agglutination durchaus keine regellose Aneinanderlagerung der Kokken sich finde, sondern dass sich dieselben in dem natürlichen Wachstum analogen Verbänden aneinander lagern. Wie LÖWIT die Niederschlagsbildungen an den Bakterienenden als »Anhängsel« fand, so wird analog bei den genannten Kokken auch der Pol, mit welchem der Coccus im normalen Verband bleibt, diejenige Stelle der Bakterienzelle sein, an welcher der Austritt der agglutinablen Substanz und die Wirkung des Agglutinins statthat, ebenso wie die Pole der Bazillen die weniger widerstandsfähigen Punkte darstellen, was am deutlichsten bei der Plasmoptyse zum Ausdruck kommt. Es dürfte sich nicht leugnen lassen, dass die »Niederschlagstheorie« durch den Nachweis von Niederschlägen eine wesentliche Förderung und Stütze erfahren hat. Geht man auf die elementaren Vorgänge zurück, unter welchen diese Niederschläge entstehen, so subsummiert sich diese Theorie auch der chemisch-physikalischen, deren Grundlagen im folgenden besprochen werden sollen.

Die Erklärung des Agglutinationsphänomens wäre zweifellos leichter, wenn uns die feineren Vorgänge bei den Niederschlagsbildungen überhaupt bekannt wären; die großen Verschiedenheiten, welche Niederschläge zeigen, dürften nicht allein von der Natur des Niederschlages, sondern gleichzeitig auch von gewissen physikalischen Faktoren, wie Konsistenz, spezifisches Gewicht, Form u. s. w. abhängen. BORDET[3] hat nun auch eine andere Art der Niederschlagsbildung als die durch chemische Vorgänge zur Erklärung herangezogen; er sah anfänglich (1896)[25] den Vorgang als einen rein physikalischen an, da auch tote Bakterien, unbewegliche Zellen das Phänomen zeigten und zweifellos kein vitaler Vorgang vorliegt; die aktive Serumsubstanz verändere die

Mikroben so, dass sie sich wie andere leblose Partikel verhielten, die in einer Flüssigkeit suspendiert sind und durch leichte Einflüsse unter Haufenbildung ausfallen, welcher Prozess nach physikalischen Gesetzen abläuft. Die Präzipitation (Koagulation) des Serums durch die Kulturfiltrate ist ebenso eine Ausflockungserscheinung wie die Fällung der Thonerdesuspensionen durch Salze; die von Dineur gemachte Beobachtung, dass die Agglutination durch Bewegung, Schütteln, beschleunigt werde, trifft auch bei nicht organisierten Suspensionen, bei Eiweißniederschlägen zu und bildet eine Analogie zu den Präzipitationserscheinungen. Als Bordet später (1899) die Bedeutung der Salze für die Agglutination erkannt hatte, zog er in ausgedehnterem Maße Niederschlagsbildungen, die nur auf physikalischen Ursachen beruhen, als Analogieen heran.

Sein für diese Auffassung maßgebender Versuch ist der des Ausbleibens einer Reagglutination, wenn man agglutinierte und abzentrifugierte Bakterien in destilliertem Wasser aufschwemmt, während auf Zusatz geringer Salzmengen neuerdings Agglutination eintritt. In diesem Versuche sieht er eine Analogie zur Ausfällung von Thon- u. s. w. Suspensionen durch Salze.

Bordet fußt hierbei auf der Anschauung Duclaux's[26] über den Vorgang der Koagulation überhaupt, wie dieselbe bekanntlich in kolloïdalen Lösungen häufig auftritt, seien es anorganische Sole oder Leim-Eiweißlösungen u. s. w.

In solchen kolloïdalen Flüssigkeiten entwickelt sich die Koagulation mit dem Aneinanderschließen, Agglomerieren der feinsten suspendierten, auch unter dem Mikroskop unsichtbarer Teilchen, die zunächst zu mikroskopischen Aggregaten, dann allmählich zu makroskopisch sichtbaren Flocken u. s. w. heranwachsen.

Duclaux bezieht sich auf die Koagulationerscheinung in klaren Flüssigkeiten, bei welchen durch Tyndalls Versuch ihre Natur als Suspension feinster, mikroskopisch unsichtbarer Teilchen erwiesen ist. Hier erkennt man den Beginn der Koagulation an der Farbenveränderung, welche eintritt; z. B. einer Mastixlösung, in dem hell- und tiefblaue Farbentöne auftreten, die durch rötliche schließlich zu mehr und mehr weißen übergehen. Während man früher unter dem Mikroskop keinerlei Partikel sehen konnte, treten jetzt feine Körnchenaggregate und allmählich mit dem freien Auge sichtbare Niederschläge auf. Gefärbte kolloïdale Lösungen wie Metallsolen (Bredig[38], Henri, Lalou, Mayer & Stodel) zeigen auch Farbwechsel, so geht die rote Farbe kolloïdalen Silbers durch tropfenweisen Zusatz von 10% $NaNO_3$ ins Dunkelrote, Violette und Grauviolette über und wird schließlich grau.

Man kann im Sinne Duclaux's wirkliche »Agglutination« in klaren Flüssigkeiten hervorrufen — den gemeinhin als »Koagulation« bezeichnete Vorgang in Flüssigkeiten, welche außerordentlich fein verteilte Teilchen enthalten. In saurer, aber makroskopisch noch nicht geronnener Milch erkennt man mikroskopisch feinste Körnchen in Häufchen, die beginnende Kaseïnkoagulation. Duclaux stellt dieselbe in Analogie mit den Thon-, Mastix- u. s. w. Ausflockungen und findet keinen prinzipiellen Unterschied zwischen den mikrospisch sichtbaren Aggregaten und der makroskopischen Flockenbildung. Bei dieser Betrachtung ist auch die Kaseïnkoagulation eine Agglutination. Bei diesen Koagulationen spielen die Salze eine große Rolle; Spuren von Calciumchlorid erzeugen Koagulation einer Lösung von Schwefelantimon, von kolloïdaler Kieselsäure,

einer Thonaufschwemmung, in der Milch bei Zusatz einer Spur von Lab; all diese Flüssigkeiten würden ohne den Zusatz der $CaCl_2$ ihre homogene Beschaffenheit bewahren. Diese Ausflockungen werden auf eine Aenderung der Molekularattraktion zurückgeführt, auf eine Störung der Oberflächenspannung zwischen den feinst suspendierten Körperchen und den umgebenden Flüssigkeiten. Daher bezeichnet auch BORDET die veränderte Molekularattraktion, welche nach DUCLAUX ganz allgemein die Ursache der Koagulationsphänomene darstellt, auch als die Ursache der Agglutination. DUCLAUX selbst bezeichnet die Agglutination als einen Koagulationsvorgang der Bakterienaufschwemmung — als die Vereinigung, Gruppierung von Teilchen, die früher gleichmäßig verteilt waren, verursacht infolge Störung der Adhäsionsverhältnisse zwischen Bakterienkörper und umgebender Flüssigkeit. Da es aber schwer ist, sich vorzustellen, fährt DUCLAUX fort, dass ein Bakterium gerade das Attraktionscentrum bildet, so wird man dahin gedrängt anzunehmen, dass in der Flüssigkeit eine koagulable Substanz vorhanden sei, in welcher die Punkte, an welchen die Koagulation beginnt, zu Zentren der Koagulation und der Zusammenziehung werden, wie bei der Fibringerinnung (traité de microbiologie, II, p. 107).

BORDET unterscheidet zwei Phasen, die erste *période d'impression*, Beeinflussung der noch isolierten Elemente von seiten des Agglutinins, und eine zweite — die *Agglutination proprement dite* — in der sich die Teilchen infolge der veränderten Molekularattraktion wie leblose Partikel verhalten und aggregieren.

Es wurde bereits angeführt, dass JOOS[27] (S. 742) insofern das Unzutreffende der Auffassung BORDETS hervorgehoben hat, als er zu zeigen versuchte, dass das Salz in die Verbindung der reagierenden Substanzen einträte; allerdings erfolgt die Bindung des Salzes nicht nach solchen quantitativen Verhältnissen, wie bei einer chemischen Verbindung, aber doch in einer so innigen Beziehung wie z. B. Kalksalze zum Fibrin. Bei der Klärung einer Thonsuspension durch Salze, bei der Koagulation eines Metallsols, bei der Koagulation organischer kolloïdaler Lösungen findet sich der fällende Zusatz im Coagulum nur in Spuren (infolge der Absorption), während bei der Agglutination das Salz in der Verbindung enthalten ist. Auch ist es gewiss nicht richtig, die Bedeutung des Salzes nur als Lösungsmittel für das Globulin, als Träger des Agglutinins, anzuerkennen, wie FURUKAWA[28], ASAKAWA[9] oder bereits vorher in ähnlicher Weise FISCHER[29] die Beziehung aufgefasst hat. Letzterer will in der Agglutination nur Folgen der außerordentlich labilen Lösungsverhältnisse des Globulins sehen; könnte bei konzentrierten Lösungen, beim unlöslichen Euglobulin vielleicht ein derartiges Verhalten ab und zu in Frage kommen, so ist eine derartige Annahme beim löslichen Pseudoglobulin (Typhusagglutinin des Pferdes), bei den starken Verdünnungen in physiologischer Kochsalzlösung gänzlich ausgeschlossen.

Die Untersuchungen von MILTON, CRENDIROPOULO & Miss SHELDON ARNOS[30] zeigen sogar, dass für gewisse Bakterien und ihr zugehöriges Agglutinin ein bestimmtes Salz wesentlich fördernd für die Agglutination wirkt, während andere dieselbe hemmen; so werden Choleravibrionen vom homologen Serum bei Anwesenheit minimaler Mengen von $CaCl_2$ in hoher Verdünnung agglutiniert, während für andere Vibrionen, die von demselben Serum auch agglutiniert werden, diese fördernde Wirkung nicht besteht.

Ferner ist BORDETS Analogie aus dem Grunde nicht stichhaltig, weil bei den Klärungen von Thonsuspensionen in Wasser, bei den Koagulationen von Solen durch oft sehr geringe Zusätze von Elektrolyten, sowie bei vielen Koagulationsvorgängen in kolloïdalen Lösungen keine chemischen Verbindungen entstehen; die geringe Menge des Salzes, besonders die große Verschiedenheit der die Koagulation erregenden Körper sprechen dafür. Nach SPRING[30a] sind die Salze desselben Metalls gleichwirksam und unabhängig von der Säure; auch der Grad der elektrischen Dissoziation scheint keinen Einfluss zu haben. Für die Agglutination dürfte kein Zweifel bestehen, dass eine chemische Bindung der agglutinablen Substanz und des Agglutinins besteht; ihre Existenz wurde zuerst von JOOS gegen BORDET betont und ist auch durch die Untersuchungen von ARRHENIUS[31] verifiziert worden. Demnach handelt es sich in der 1. Phase der Agglutination nicht nur um eine *impression* der Bakterien, sondern um einen chemischen Vorgang, der (S. 740) zur Bildung eines neuen Körpers führt.

W. PAULI hat anschließend an den Vortrag des Dr. KRAUS[1] in der morpholog.-physiologischen Gesellschaft in Wien vom 5. III. 1901 auf Beziehungen aufmerksam gemacht, welche die Agglutination mit Ausflockungserscheinungen in kolloïdalen Flüssigkeiten besitzt, und teilweise analoge Beobachtungen wie DUCLAUX angeführt; in seinen mir zur Benutzung an dieser Stelle überlassenen Ausführungen betont derselbe zunächst, dass zwei Erscheinungen bei der Agglutination im Interesse eines besseren Verständnisses des Prozesses auseinanderzuhalten wären: Die Oberflächenänderung an den Bakterien, durch welche dieselben die Eigenschaften eines frischgefällten freien Niederschlages erhalten, und das Zusammenballen der Bakterien zu Häufchen, eine Erscheinung, die mehr oder weniger den meisten Niederschlägen zukommt.

PAULI[32] erinnert an die Eiweiß- und Leimfällungen, bei welchen der Prozess oft geraume Zeit bis zu seiner Vollendung braucht, wobei die zuerst entstehenden Teilchen oft von außerordentlicher Feinheit sind, so dass tiefblaue Trübungen (beim Eiweiß) entstehen; unter allmählichem Zusammentreten dieser feinsten Teilchen geht die Trübung durch gelbliche und graurötliche Farbentöne in weiße, schließlich grobflockige Koagulation über. Bei diesem Uebergang kann man bei passend gewählten Versuchsbedingungen ein der Bakterienagglutination auffallend ähnliches Stadium fixieren, und zwar an den Ausflockungen in Leimlösungen durch Ammonsulfat. Wählt man die Konzentration von Leim und Salz so, dass der Beginn der Fällung in das Stadium der beginnenden Erstarrung der Gelatine fällt, so erkennt man die zarte Trübung unter dem Mikroskop aus kleinsten tröpfchenartigen Bildungen zusammengesetzt, die Häufchenbildung zeigen[33] (vergl. DUCLAUX).

In die Gruppe dieser Niederschlagsagglutination zählt PAULI auch das prächtige Phänomen der Ringbildung von Niederschlägen, die LIESEGANG in Gallerten erhalten hat.

Auf Chromsäureleimgallerte entsteht durch einen Tropfen Silbernitrat ein System konzentrischer Ringe von Chromsilber. Hier wird alles entstehende Chromsilber in den Bereich des Niederschlagsringes einbezogen, so dass die Gallerte der Umgebung an Chrom verarmt; durch die freie Zone diffundiert Silberlösung bis wieder genügendes Niederschlagsmaterial vorhanden ist; so entsteht ein System konzentrischer Ringe.

Das System des Zusammenflockens einmal gebildeter Niederschlagsteilchen lässt sich auch bei der Krystallbildung wahrnehmen; man

kann beispielsweise bei der Bildung von Eiskrystallen auf einer einseitig behauchten und von der anderen Seite abgekühlten Glasplatte sehr schön sehen, wie die Eisblumen gegen die wasserbedeckte Fläche fortwährend infolge ihrer Anziehung auf die nächstliegenden Teilchen stets von einem mehrere Millimeter breiten, völlig trockenen, wasserfreien Hof umgeben bleiben.

»Es will mir scheinen als ob das Zusammenflocken von feinen Niederschlagsteilchen mit dem Zusammenfließen feinster Tröpfchen wesensverwandt sei, also eine Art Oberflächenspannungswirkung wäre, wobei die Grenzfläche von Flüssigkeit und Niederschlag sich verkleinert.«

»Viele abgeschiedene Niederschläge werden elektrische Ladungen haben können; infolge der gleichen elektrischen Ladung aller Flocken werden aber nur Abstoßungskräfte bestehen, so dass keine die Fällung begünstigenden elektrischen Kräfte vorausgesetzt werden können. Verminderung der elektrischen Ladung wird die Agglutination der Teilchen begünstigen. Im Sinne einer Umladung oder teilweisen Entladung von kolloïden Teilchen (daher Verstärkung der Agglutination) können Salzionen wirken und darauf wird wohl ihre Rolle bei der Agglutination in der Hauptsache zu beziehen sein.«

»Einen Wesensunterschied zwischen dem Zusammenflocken feiner Niederschläge und der Agglutination von Bakterien kann ich nicht finden und eine jede Theorie der Bakterienagglutination wird mit dieser inneren Verwandtschaft rechnen müssen.«

Diese Ausführungen PAULIS beziehen sich sowie die DUCLAUX', wenn man dieselben auf die Agglutination anwendet, mehrweniger auf die zweite Phase derselben, auf die Flocken- resp. Haufenbildung.

Da ist es zweifellos richtig, dass die Ausflockungen und Koagulationserscheinungen von Kolloïden, welche teils durch Elektrolyte, teils durch Kolloïde erfolgen, viel Aehnlichkeiten mit dem Vorgange bei der Agglutination und Präzipitation besitzen.

Ausflockungen von Kolloïden durch Kolloïde hat GRAHAM[34] bereits angegeben (Leim durch Gummi arabicum) und zwar fällen sich elektrisch verschieden geladene Kolloïde (HARDY[35]) aus ihren Lösungen (LINDNER & PICTON[36]); nach BILTZ[37] besteht ferner eine gewisse »Aequivalenz« zwischen negativem und positivem Kolloïd; es sind innerhalb gewisser Grenzen bestimmte Mengen jeder Art von Kolloïd zur Fällung notwendig.

Die Analogieen lassen sich bekanntlich (»anorganische« Fermente, BREDIG[38]) weit führen.

So werden Hemmungserscheinungen der Ausflockung bei kolloïdalen Lösungen und Suspensionen in verschiedenen Kombinationen sowohl bei der Ausflockung durch Salze, als durch Kolloïde in ähnlicher Weise beobachtet werden, wie beim Agglutinoïd. BILTZ fand, dass es nicht gleichgiltig ist, ob der Zusatz eines fällenden Kolloïds auf einmal oder in Teildosen erfolge: zu große Mengen auf einmal zugesetzt geben keinen Niederschlag, die halbe Menge in Portionen giebt Niederschläge, die sich auch im Ueberschuß nicht lösen. (NEISSER & FRIEDMANN[39].) Solche Hemmungserscheinungen entwickeln sich auch wieder ganz analog wie in der Agglutininlösung spontan. So sind solche Zustände auch bei den anorganischen Solen bekannt (Goldsol), ja es kann die Hemmung sogar durch modifizierte sogar auf aktive Sole übertragen werden. Nach BREDIG[38] wird inaktiv gewordene Goldlösung durch Ammoniak nicht mehr gefällt; Zusatz der inaktiven Lösung zu frischer, aktiver behindert auch hier die sonst auf Ammoniak eintretende Koagulation. LANDSTEINER & JAGIČ[18]

fanden in der koïllodalen Kieselsäure eine Substanz, welche Blutkörperchen bei einem Gehalte von 0,0005—0,0001 pro Mille der Lösung agglutiniert; die Absorptionsverhältnisse sind dabei ähnlich wie die von EISENBERG & VOLK für die Agglutinine erhobenen; unter Lecithinzusatz kommt es zur Hämolyse, die durch zu große Mengen Kieselsäure gehemmt wird; Inaktivierung der Agglutination bei längerem Stehen oder nach Erwärmen der Lösung, fällende Wirkung auf Blutserum u. s. w. Die Autoren halten den kolloïdalen Zustand für den maßgebenden Faktor bei der Wirkung der aktiven Serumstoffe.

Es verhält sich aber hier so wie mit anderen Analogieen kolloïdaler Lösungen. Es fehlt die chemische Verbindung der reagierenden Körper und die Spezifizität. Es wird das Kolloïd ausgefällt, während das Elektrolyt in Lösung bleibt. Freilich wird neuestens für die Ausfällung durch Elektrolyte angenommen, dass sie eigentlich durch das in der Elektrolytlösung vorhandene kolloïdale Hydrooxyd stattfände, wie es für die starkfällenden Eisenchlorid- und Ammoniumlösungen bereits bekannt war (BILTZ). Für den Agglutinationsvorgang ist aber als wesentlich die chemische Bindung der beiden Substanzen zu betrachten; in ihr haben wir wohl gleichzeitig die Ursache für die Spezifizität des Vorganges zu suchen. Der Zusatz eines anderen Serums, also einer anderen kolloïdalen Flüssigkeit, oder, um auf FISCHER[29] zurückzukommen, eines Globulins bedingt noch keine Agglutination. Es ist der Zutritt eines spezifischen Körpers im Agglutinin notwendig. Diese chemische Beziehung ist aber eine andere als jene, welche in einer gewissen Art auch bei dem Koagulationsvorgange DUCLAUX' anzunehmen ist: Kalksalze präzipitieren nicht alle koagulablen Substanzen; es giebt auch solche, welche besonders für Ammoniaksalze empfindlich sind; die Kalksalze präzipitieren Thonaufschwemmungen, Ammoniaksalze halten denselben in Suspension; wahrscheinlich rangieren hierher auch die früher angegebenen, die Agglutination fördernden und hemmenden Salze beim Choleravibrio.

Es muss demnach, um auf die frühere Ausführung zurückzukommen, der Agglutinationsvorgang zunächst als eine Verbindung zweier Körper (Eiweißkörper) unter gleichzeitiger Zustandsänderung fixiert werden und nicht als Zustandsänderung eines Körpers. Als homologer Vorgang wäre hierbei zunächst an die bei der Präzipitation in analoger Weise stattfindende Bindung des Bakterienkoagulins und des Präzipitins zu einem neuen Eiweißkörper zu erinnern; dieser zeichnet sich durch besondere Eigenschaften, hohe Resistenz gegen verdauende Fermente aus (PICK[41]). Welcher Natur sind nun die unlöslichen Eiweißverbindungen, unter welchen wir das Produkt der Agglutination zu suchen hätten?

Hierüber kann nun angeführt werden, dass auf diesem zwischen Chemie und Physik strittigen Gebiete die Anschauungen der verschiedenen Autoren keine übereinstimmenden sind; so wird jetzt für das Säure- und Basenbindungsvermögen der Eiweißkörper, bei dem viele Autoren für eine echte Verbindung zwischen Säure und Eiweißkörper, ähnlich der Verbindung zwischen Säure und Ammoniak, eintraten, nach GALEOTTI[42] wahrscheinlicher, dass es sich um einen Adsorptionsvorgang von Seite des Eiweißkörpers handle, entsprechend den Gesetzen des chemischen Gleichgewichtes. Auch für die Verbindungen der Eiweißkörper mit den Metallen scheint die letztere Annahme durch zahlreiche Thatsachen sicher gestellt; so hat ZSIGMONDY[43] für die Verbindung des kolloïdalen Goldes mit Eiweißkörpern gefunden, daß keine echte che-

mische stöchiometrische Verbindung existiert, und SCHULZ & ZSIGMONDY[44] haben in einem löslichen, in Mischungen von Globulinen und kolloïdalem Gold erhaltenen Präparate einen schwankenden Goldgehalt gefunden.

GALEOTTI hat auch für die Verbindungen der Salze der Schwermetalle mit den Eiweißkörpern keine konstanten Beziehungen im Sinne der Valenztheorie erhoben; die Niederschläge — die sog. Metallalbuminate — sind als leichtere Bindungen der Eiweißkörper mit den Metallen nach veränderlichen Verhältnissen anzusehen; sie sind reversibel; PAULI[45] hält die Schwermetallfällung der Eiweißkörper im Gegensatz zu der durch Neutralsalze für irreversibel, die Zusammensetzung eines Niederschlages hängt ab von der Zusammensetzung der mit ihm in Berührung gebliebenen Lösung nach den thermodynamischen Gesetzen der chemischen Gleichgewichte. Indem SV. ARRHENIUS[31] für die Bindung der Agglutinine die Giltigkeit des GULDBERG-WAAGEschen Gesetzes erwiesen hat, so würden hierzu analogisierende Verhältnisse vorliegen; nach den Untersuchungen EISENBERGS[46] über die Präzipitine ergeben sich dieselben Verhältnisse. GRUBER hat sich am Brüssler hygienischen Kongress auch in dem Sinne ausgesprochen.

Bei der Einwirkung zweier Eiweißkörper aufeinander ist bei den komplizierten Verhältnissen ein sicheres Urteil über die Art der bei der Ausfällung entstandenen Verbindung nicht zu treffen. Für eine unlösliche Verbindung der Deuteroalbumosen des Wittepeptons mit dem Globulin des Pferdeserums nimmt KUTSCHER[47] und BANG[48] eine Anlagerung der Albumose an das Globulin an und konnte eine analoge chemische Verbindung auch zwischen Nukleïnsäure und Albumosen erzielen, indem er zu einer Sodalösung von Thymol-Nukleïnsäure tropfenweise Wittepeptonlösung zufügte; die entstandene Fällung soll durch den Eintritt der Albumosen in das nukleïnsaure Na unter gleichzeitiger Verdrängung desselben entstehen.

KOSSEL[49] hat festgestellt, dass die Protamine stark eiweißfällende Eigenschaften, sowohl für koagulierbare Eiweißkörper als auch für Albumosen besitzen; auch hier entsteht eine Protamin-Eiweißverbindung (Histone nach KOSSEL). Aehnliches haben BANG & KOSSEL[50] auch für die Histone gefunden; setzt man Blutserum eine neutrale Histonlösung zu, so erhält man einen reichlichen Niederschlag, eine Histoneiweißverbindung, analog einer Nukleoproteïdverbindung. Endlich wurde jüngst von MÖRNER[51] gefunden, dass der globulinartige Eiweißkörper des Barschrogens, der Percaglobulin mit dem Ovomucoïd und anderen Glykoproteïden in Neutralsalzen unlösliche Verbindungen eingeht; das Percaglobulin besitzt übrigens auch agglutinative Wirkungen auf Blutkörperchensuspensionen.

Von diesen unlöslichen Eiweißverbindungen verschieden scheinen in Bezug auf die Art ihres Entstehens jene Niederschläge zu sein, welche auf Zusatz gewisser Fermente entstehen. PICK[41] hat bereits auf die Aehnlichkeit der Bakterienagglutination mit solchen Körpern aufmerksam gemacht und vermutet in den Koagulosen KURAJEFFS[52], zu denen sich noch die Plasteïne SAWJATOWS[53] gesellen, verwandte Körper. Fügt man nämlich zu Pepsin- oder Trypsinverdauungsprodukten bestimmter Eiweißkörper (Fibrin, Myosin, Kaseïn) eine geringe Quantität Lab, so entsteht nach einiger Zeit ein flockiger oder gallertiger Niederschlag — Plasteïn, ebenso durch Papayotin die Koagulosen. Diese Körper sind gegen die Verdauungsfermente ebenso unempfindlich wie die Präzipitate der Bakterienkoaguline nach PICK. Es wäre möglich, dass

durch den Lebensprozess der Bakterien in denselben Produkte gebildet würden, die ausschließlich mit den adäquaten Produkten des Immunserums unter Plasteïn- oder Koagulosebildung ähnlichen Verbindungen reagieren. Die Niederschläge stellen nach den Autoren Albumosen dar, welche einen Verwandlungsprozess erfahren haben, indem sie gerinnbare Eiweißkörper geworden sind.

Mit der Annahme einer derartigen Veränderung der agglutinablen Substanz durch das Agglutinin würden die Versuche von BECHHOLD[60], von NEISSER & FRIEDMANN[59] im Einklange stehen, welche zeigen, dass Agglutininbakterien (salzfreie Aufschwemmungen in 1 : 250 hochwertigen Typhusimmunserum) sich den Salzen und dem elektrischen Strome gegenüber anders verhalten, als normale Bakterien, indem sie nun durch einwertige und zweiwertige Rationen gefällt werden; ClNa, welches normale Bakterien in keiner Konzentration zu fällen vermag, fällt bekanntlich (BORDET, JOOS u. s. w.) Agglutininbakterien in minimalen Mengen. Während normale Bakterien wie alle echten Suspensionen nach der Anode wandern, werden Agglutininbakterien durch den elektrischen Strom ausgeflockt (agglutiniert).

Für einen großen Teil der Verbindungen von Eiweißkörpern erscheint es einstweilen noch nicht sicher erwiesen, in welche Kategorie von Niederschlagsbildungen dieselben gehören, ob sie den chemischen zuzurechnen sind, oder ob für ihr Entstehen physikalische Vorgänge maßgebend sind, wie sie in der Aenderung der Molekularattraktion, Verminderung der Oberflächenspannung, den dabei eventuell auftretenden elektrischen Kräften oder Diffusionsvorgängen bestehen können. Nur für das Präzipitat der Milch durch Laktoserum, welches in Analogie mit den Bakterienpräzipitaten als Verbindung von Eiweißkörpern zu betrachten ist, läge die Beobachtung BORDETS vor, der denselben Ablauf der Erscheinung beobachtete, wie bei der Milchgerinnung, die Niederschlagsbildung daher auf Störung der Molekularattraktion bezieht.

Durch Einwirkung von Alkohol, Säuren und anderem werden die Bakterien so verändert, dass sie für verschiedene Ausflockungsmittel zugänglicher werden und sich nach BECHHOLD[60] als Uebergänge zu Agglutininbakterien darstellen.

Ohne nähere Berücksichtigung der chemischen Phase wurden für die Agglutination außer von BORDET noch physikalische Theorieen aufgestellt; WRIGHT[54] nimmt in einer infolge Bildung eines neuen Körpers in der Bakteriensubstanz geänderten elektrischen Leitfähigkeit »Elektrotaxistheorie« die Ursache für die Verklumpung an.

Eine Beziehung, meint WRIGHT, konnte bestehen, wenn man die Annahme macht, dass die chemische Verbindung, welche zwischen dem Agglutinin und der agglutinablen Substanz des Bakterienprotoplasmas entsteht, von einer solchen Natur ist, dass sie die Beziehung zwischen der Leitungsfähigkeit der suspendierten Partikel und der Flüssigkeit, in der dieselben suspendiert sind, ändert.

Analog hält BREDIG den Elektrizitätsausgleich, welcher beim Mischen entgegengesetzt geladener Kolloïde stattfindet, für die Ursache der Sedimentierung; nach SPRING (l. c.) würde die Schnelligkeit der Uebertragung der Ionen mit dem Auftreten der Flocken im Verhältnisse stehen; die Pseudosolution (Mastix) verhält sich gegenüber einer Salzlösung wie eine Membran; schichtet man die Mastixlösung über eine Lösung von

schwefelsaurem Kupfer, so zersetzt sich das Salz und man findet die Schwefelsäure in den oberen Schichten.

Myers[23] erkennt für die Agglutination der Blutkörperchen außer der ersten Phase des chemischen Verganges eine zweite, in welcher infolge des Entstehens einer unlöslichen Verbindung im Blutkörperchen eine veränderte Oberflächenspannung eintritt, der zufolge die Körperchen sich aggregieren, wie Teilchen in einer sie nicht benetzenden Flüssigkeit.

Leduc[55] supponiert in geänderten osmotischen Verhältnissen und Diffusionsvorgängen die Kräfte für die Gruppierung der Teilchen, ähnlich wie für die Krystallisationszentren.

And. Craw[56] hält die erste Phase der Agglutination vielfach ähnlich den Vorgängen der Absorption und des Färbeprozesses, die zweite Phase wäre der Effekt von Absorption und Oberflächenspannung.

Auf Aenderungen der Oberflächenspannung als mögliche Ursache der Haufenbildung hat Brunton[57] mit einem Demonstrationsversuch aufmerksam gemacht, welchen er 1899 dem Physiologenkongresse in London und der physiologischen Sektion am internationalen medizinischen Kongresse in Paris vorgeführt hat.

Giebt man mit harter Seife bestrichene Zündhölzchen in einen flachen Wasserbehälter (ähnlich den photographischen Tassen oder solchen für Sterilisierung von chirurgischen Instrumenten), dessen Wasser mit Lackmus blau gefärbt ist, so schwimmen die Hölzchen ohne Anordnung; säuert man das Wasser, so treten sie in der roten Flüssigkeit zu Haufen zusammen; macht man das Wasser durch Zusatz von Kali causticum wieder alkalisch, so bleiben die mit dem Finger auseinandergedrängten Hölzchen wieder ganz indifferent; ähnlich präparierte runde Korkscheiben mit einem Schrotkorn belastet, können in demselben Versuche die Agglutination von roten Blutscheiben versinnlichen. Hier wurde die Oberflächspannung, die zwischen den gigantischen Partikeln mit dem Seifenüberguss bestand, durch die mit den Säuren entstandene Unlöslichkeit der Seife geändert; die saure Flüssigkeit benetzt die Oberfläche nicht mehr, daher Zusammentreten der Partikel.

Es bestehen mithin für den Mechanismus des elementaren Vorganges bei der Agglutination verschiedene Annahmen. Leider haben wir kein absolutes Maß für die Menge des Agglutinins, die im Serum vorhanden ist; so lange machen die außerordentlichen Verdünnungen, in welchen ein Serum noch wirksam sein kann (1 : 100000), gewisse Schwierigkeiten, ob da auch immer chemische Verbindungen stattfinden, und lassen die Frage zu, ob nicht Fällungen nach Art der Ausfällung von Kolloïden allein den Mechanismus ausmachen könnten; bei den Präzipitinen lässt sich das Immunserum nicht stark verdünnen, [das Präzipitat stammt größtenteils aus demselben; bei der Agglutination lässt sich aber das Immunserum enorm verdünnen. Allerdings wäre es möglich, dass bei den Bakterien als relativ großen Teilchen bereits durch geringfügige Zusammenlagerung mikroskopisch sichtbare Flockenbildung auftritt, während bei den feinsten Partikeln der kolloïdalen Lösungen (z. B. Bakterienextrakt), die mikroskopisch nicht sichtbar sind, bei demselben Grade von Koagulation sich eben erst mikroskopisch wahrnehmbare Aggregate bilden, die makroskopisch noch keine Niederschlagsbildung erkennen lassen. Bei großen Agglutininmengen könnten außerdem auch Eiweißniederschläge nach Art der Präzipitine entstehen. Wenn nicht die Spezifizität der Erscheinung chemische Vorgänge verlangen würde,

so ließe sich nicht ausschließen, dass nur die Störung des molekularen Gleichgewichtes neben Niederschlagsbildungen, die in ihrem Wesen auf dieselbe Ursache zurückzuführen sind, bei der Agglutination vorhanden sein könnten. Landsteinnr & Jagič[61] vermuten in der mehr oder minder sauren oder basischen Beschaffenheit der Kolloïde einen Grund für die spezifischen Beziehungen der Immunkörper.

Ich möchte auf die eigentümliche helle Zone in Präparaten der agglutinierten Typhusbazillen bei Geißelfärbung (Fig. 2) zurückkommen; in ihrer Ausdehnung könnte dieselbe den Löwitschen Niederschlägen entsprechen, um so mehr als man auch um einzelne Bazillen eine solche viel kleinere sehen kann; a priori erscheint es nur merkwürdig, dass ein derartiger Eiweißniederschlag durch das Silbernitrat nicht gefärbt werden sollte; es drängt sich daher unwillkürlich die bereits bei Betrachtung der Erscheinung sich entwickelnde Vorstellung stärker auf, dass die helle, leere Zone die Folge einer Verdünnung am Substanzgehalt sei, sie erinnert an die Liesegangschen Kreise und an die trockene, wasserfreie Zone in der nächsten Nähe der Eisblumen von Paulis Betrachtung. Die weitere Verfolgung der Erscheinung dürfte eine sicherere Deutung erlauben, als es dermalen möglich ist. Auf die Löslichkeitsverhältnisse und Diffusionsvorgänge habe ich bereits bei der Niederschlagstheorie aufmerksam gemacht. Ich möchte zur Illustration einen makroskopischen Demonstrationsversuch von P. E. Pick & Obermayer anführen; wenn man Edestinkrystalle in eine mit Wasser gefüllte Epprouvette einträgt, so bleiben dieselben suspendiert; auch bei Zusatz von Edestinimmunserum tritt keine Veränderung ein; setzt man aber einen Tropfen Lauge zu, so tritt Agglutination der bisher supendierten Kryställchen ein. Das im Wasser unlösliche Edestin wird bei schwach alkalischer Reaktion löslich, nun kommt es zur Bindung löslichen Edestins mit seinem Antikörper und tritt Verklumpung der Krystalle ein. Inwiefern vielleicht Löslichkeits- und Diffusionsverhältnisse für die erste Phase der Agglutination von Bedeutung sein können, wurde gelegentlich der Besprechung der großen Unterschiede in der Agglutinationsfähigkeit bereits besprochen (Kap. V »Spezifizität«) und sei dahin verwiesen.

Die vielleicht etwas weitläufig gewordene Uebersicht über die theoretische Frage nach dem Mechanismus der Agglutination dürfte aber den Schluss erlauben, dass wir es bei derselben und wohl auch bei den Präzipitinen mit Vorgängen zu thun haben, die teils denen bei der Eiweißfällung, teils solchen von Suspensionen und kolloïdalen Lösungen angehören, zu welchem Schluss auch Neisser & Friedmann[59] auf Grund ihrer Studien über Ausflockungserscheinungen gekommen sind, so dass der bei der einfachen Betrachtung des Phänomens gemachte Ausspruch Gruber & Durhams[58] »die Bakterien werden durch die Agglutinine ausgefällt« (sedimentiert) dem Wesen des Vorganges nähergekommen ist, als die von denselben Autoren angenommene Erklärung, welche dem Phänomen den Namen gegeben hat.

Litteratur.

1 Gruber, l. c., 1896. — 2 Ders., Zur Theorie der Agglutination. Münch. med. Woch., 1899. — 3 Bordet, Le mécanisme de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1899. — 4 R. Kraus, Zur Theorie der Agglutination. Ztschr. f. Heilk., Bd. 23, 1902. — Gruber, Deutsche med. Woch., 1899. — 5 F. Müller, Arch. f. Pharm. u. exp. Pathol., 1899. — 6 R. Pfeiffer & Kolle, Weitere Untersuchungen über die

Immunitätsreaktion d. Typhusbac. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, S. 129. — [7] NICOLLE, Ann. Pasteur, 1898. — [8] NICOLLE & TRÉNEL, Compt. r. soc. de biol., 1901. — Dies., Rech. sur le phénomène de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1902, p. 562. — [9] ASAKAWA, Ueber das Wesen der Agglutination u. s. w. Ztschr. f. Hyg., 1903, S. 93. — [10] DINEUR, Bull. de l'acad. Belg., 1898. — [11] LÖW & EMMERICH, Ueber Agglutination der Bakterien. Münch. med. Woch., 1900. — [12] O. LÖW, Ueber Agglutination der Bakterien. Ebd., 1899, Nr. 47. — [13] Ders., Ueber Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Nr. 29. — [14] MALVOZ, Sur les agglutinines dans les cultures microbiennes. Ann. Pasteur, 1897. — [15] KÖHLER, Zur Kritik des Agglutinationsphänomens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, S. 683. — [16] R. PALTAUF, Sitzung der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, 6. V. 1897. Wiener klin. Woch., 1897, S. 421. — [17] R. KRAUS, Ueber spezifische Niederschläge u. s. w. Ebd., 1897, Nr. 31. — [18] R. PALTAUF, Sitzung der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien 27. I. 1899. Ebd., 1899, S. 118. — [19] KRAUS & SENG, Ein Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Agglutination. Ebd., 1899. — [20] RODET & LAGRIFOUL, Compt. r. soc. de biol., 1903, S. 1696. — [21] LÖWIT, Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, S. 156. — [22] EISENBERG & VOLK, Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40, S. 155. — [23] MYERS, Ueber Immunität gegen Proteïde. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, S. 239. — [24] NEUFELD, Agglutination der Pneumokokken. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40, S. 62. — [25] BORDET, Ann. Pasteur, 1896 et 1899. — [26] E. DUCLEAUX, Traité de microbiologie, t. 2, p. 254 ff. — [27] JOOS, Untersuchungen über die Bedeutung der Salze bei der Agglutination. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, S. 422. — [28] I. FURUKAWA, Agglutination und Salzgehalt. Mitteilung der med. Gesellsch. in Tokio. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13 (Referate), S. 744. — [29] A. FISCHER, Vorlesungen über Bakterien. II. Aufl., 1903, S. 343. — [30] MILTON, GRENDIROPOULO & Miss B. SHELDON ARNOS, On agglutination of vibrions. Journal of path. and bakt., 1904, vol. 9, p. 260. — [30a] W. SPRING, Sur la floculation des milieux troubles. Recueil des travaux chimiques des Pays Bas, 1901. Ref. Journ. d. phys. et path., génerale 1901, p. 115. — [31] Sv. ARRHENIUS, Die Anwendung der phys. Chemie auf die Serumtherapie. Arb. a. d. deutsch. K. Ges.-Amt, Bd. 20, S. 559. — [32] W. PAULI, Pflügers Archiv, Bd. 78, S. 320. — [33] PAULI & RONA, Hofmeisters Beiträge, Bd. 2, S. 39. — [34] GRAHAM, Liebigs Annalen, Bd. 121. — [35] HARDY, Ztschr. f. phys. Chemie, Bd. 33, S. 385. — [36] LINDNER & PICTON, citiert bei Biltz. — [37] BILTZ, Ueber die gegenseitige Beeinflussung colloidal gelöster Stoffe. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 1904. — [38] BREDIG, Die anorganischen Fermente. In.-Diss. Leipzig 1901. — [39] NEISSER & FRIEDMANN, Studien über Ausflockungserscheinungen. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 11. — [40] K. LANDSTEINER & N. JAGIČ, Ueber Analogien der Wirkungen colloidaler Kieselsäure mit den Reaktionen der Immunkörper und verwandter Stoffe. Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 3. — [41] E. P. PICK, Zur Kenntnis der Immunkörper. 3. Mitth. Hofmeisters Beiträge, Bd. 1. — [42] GALEOTTI, Ztschr. f. physikal. Chemie, Bd. 40, S. 494. — [43] ZSIGMONDY, Ztschr. f. analyt. Chemie, Bd. 40. — [44] SCHULTZ & ZSIGMONDY, Hofmeisters Beiträge, Bd. 3. — [45] W. PAULI, Untersuchungen über physikal. Zustandsänderungen der Colloïde. — [46] PH. EISENBERG, Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin u. Antitoxin. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, S. 259. — Ders., Untersuchungeu über spezifische Präzipitationsvorgänge. — [47] KUTSCHER, Ztschr. f. physikal. Chemie, Bd. 23. — [48] BANG, ebd., Bd. 27. — [49] KOSSEL, Deutsche med. Woch., 1894; Ztschr. f. phys. Chemie, Bd. 25. — [50] BANG & KOSSEL, Ztschr. f. physikal. Chemie, Bd. 27. — [51] MÖRNER, ebd., Bd. 40. — [52] KURAJEFF, Hofmeisters Beiträge, Bd. 1 u. 2. — [53] SAWJATOW, Pflügers Arch., 1901, Bd. 25. — [54] A. E. WRIGHT, A note on the serum reaction of tuberc. with special reference to the intimate nature of agglutination reactions. Lancet, 9. V. 1903. — [55] S. LEDUC, Interprétation des phaenomenes de karyokinese et d'agglutination. Compt. r. de l'acad. d. scienc., t. 134, p. 1204. — [56] AND. CRAW, Mechanisme of agglutination. Pathol. Society, Febr. 1904; The Lancet, 1904, vol. 1, p. 434. — [57] BRUNTON, On a possible cause of clumping in bacilli etc. Journ. of. Path. and Bact., vol. 5. — [58] GRUBER, Congr. f. interne Med., 1896. — [59] NEISSER & FRIEDMANN, Studien über Ausflockungserscheinungen. II. Beziehungen zur Bakterienagglutination. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 19. — [60] H. BECHHOLD, Die Ausflockung von Suspensionen bezw. Colloïden und die Bakterienagglutination. Ztschr. f. phys. Chemie, Bd. 48, S. 384. — [61] LANDSTEINER & JAGIČ, Ueber Reaktionen anorganischer Colloïde und Immunkörperreaktionen. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 27.

X. Agglutination durch chemische Substanzen.

In der ersten Zeit nach der Entdeckung der Agglutination fahndete man nach Substanzen, welche dieselbe Erscheinung in Bakterienkulturen hervorzubringen imstande sind, teils um das Wesen des Phänomens ergründen zu können, teils auch um auf diese Weise die wirksame Substanz des Typhusserums eruieren zu können oder endlich um chemische Substanzen zu finden, die eine spezifische Wirkung auf gewisse Mikroben hätten und dadurch zur Diagnose verwendbar wären. Gefördert wurde der Gedanke durch die von Bordet, Widal & Sicard, Durham erkannte Thatsache, dass auch durch Erwärmen auf 58—60° C abgetötete Typhusbazillen agglutiniert werden.

Blachstein[1] fand im Chrysoïdin eine Substanz, welche nach seiner Angabe nur echte Choleravibrionan agglutiniere; Engels[2] konnte dies nicht bestätigen, da er keine spezifische Aktion erhielt. Eingehend beschäftigte sich mit der Frage Malvoz[3]. Zahlreiche Substanzen, welche Koagulation erzeugen, agglutinieren auch; an der Spitze derselben stehen Formalin, Sublimat (0,7 auf 1000 die Verdünnung bei der Oesenmethode mitgerechnet 0,7 auf 2000), Sauerstoffwasser, starker Alkohol (zu gleichen Teilen zur Bazillenemulsion). Malvoz negiert, dass Karbolsäure und Chloroform agglutinieren, auch nicht Milchsäure oder die schweren Säuren, wohl aber Salicylsäure. Nach Malvoz geben Formalin und Sauerstoffwasser (beide āā mit einer Bazillenaufschwemmung in destilliertem Wasser) spezifische Reaktion auf Typhusbazillen, gar keine auf Colibazillen, so dass Malvoz derselben einen differential-diagnostischen Wert beilegt. L. Beco[4] widerspricht, indem das Formol nicht spezifisch Typhusbazillen agglutiniert, da es ferner manche Eberthstämme nicht beeinflusst, dabei aber manche Colibazillen und Darmbakterien agglutiniert. Auch Lambotte & Bossaert[5] fanden, dass das Formalin unter gewissen Bedingungen Typhusbazillen gegenüber Coli und Paratyphus allein agglutiniere und die Reaktion insofern eine praktische Bedeutung haben könnte als Bazillen, die vom Formol nicht agglutiniert werden, gewiss keine Typhusbazillen seien. Diese Annahme wird jedoch von Rémy[6], ebenso von Widal & Nobécourt[7] abgewiesen.

Bossaert[8] erklärt, dass Sublimat 1 : 1000 allerdings viele Vibrionen agglutiniere, Choleravibrionen aber nicht und kommt zu dem Schlusse, dass es keine chemische Substanz gebe, die ausschließlich den Choleravibrio agglutiniert, wie das spezifische Serum. Sehr aktiv findet Malvoz Saffranin und Vesuvin, indem Lösungen von 1 : 1000 klassische Agglutination hervorrufen, selbst 3 Tropfen einer solchen Lösung zu 1 ccm Bazillenaufschwemmung erzeugen Sedimentierung; 1 ccm der Lösung zu 9 ccm Ochsenserum geben demselben die Fähigkeit Typhusbazillen zu agglutinieren. Diese starke Verdünnung, welche hier noch wirksam ist, findet Malvoz analog einem Typhuskrankenserum; das Rinderserum für sich besitzt ebensowenig als die Saffraninlösung 1 : 10000 die Fähigkeit Typhusbazillen zu agglutinieren. Saffraninrinderserum verhält sich wie ein Typhusserum auch noch insofern, als es Colibazillen nicht agglutiniert. Malvoz erinnert endlich, dass die Diazoreaktion Ehrlichs von der Zersetzung aromatischer Amine durch Salpetersäure herrührt, wobei gefärbte Diazokörper entstehen; wo nun das Blut der Typhuskranken solche komplexe Körper enthält, die leicht in Diazokörper zerfallen, und das Vesuvin, welches Typhusbazillen so leicht

agglutiniert, ein Azokörper ist, hält MALVOZ es für möglich, dass solche Substanzen die agglutinierenden Stoffe des Krankenserums wären. R. KRAUS & W. SENG[9] haben nun gezeigt, dass diese künstliche Agglutination auf der Bildung von Niederschlägen und Gerinnungen beruht, namentlich von Eiweißkörpern, und dass die Bakterien in diese Niederschläge eingeschlossen werden. Suspensionen von Tusche in Wasser, Ultramarin oder Zinnober in Bouillon zeigen lebhafteste Molekularbewegung; bei Zusatz von Alkohol zur Tusche, von Chrysoïdin, Salpetersäure, Natronlauge zur Zinnoberaufschwemmung sistiert die Molekularbewegung und Haufen aus den suspendierten Körperchen kommen rasch zur Entwicklung, im Epprouvettenversuch tritt flockige Sedimentierung ein. Dieselbe Beeinflussung der Molekularbewegung erfahren Bakteriensporen bei der Agglutination (HALBAN).

Schwemmt man Zinnober statt in Bouillon in Kochsalzlösung auf, so entstehen bei Zusatz von Alkohol, Chrysoïdin u. s. w. keine Niederschläge, weil diese Substanzen in der ClNa-Lösung keine Fällung hervorrufen; Chrysoïdin, Salpetersäure, Natronlauge erzeugen für sich Niederschläge in der Bouillon, ob nun Bakterien darin suspendiert sind oder nicht; in ersterem Falle werden dieselben mitgerissen. Tusche wird auch aus der wässerigen Aufschwemmung mit Alkohol niedergeschlagen, was mit seinem Gehalt an Gummi zusammenhängen dürfte. Eine Typhusbouillon kann durch Natronlauge (KRETZ[10]) unter Bildung wolkiger Niederschläge geklärt werden. Außer Säuren, Alkalien und Salzen erzeugt auch Saffranin in der Bouillon Niederschläge. KRAUS & SENG haben aus diesen und ähnlichen Versuchen geschlossen, dass die künstliche Agglutination durch das Entstehen von Niederschlägen bedingt sei. Dieser Annahme widersprechen auch nicht die von HINTERBERGER[11] bei der Saffranin- und Vesuvinagglutination von Typhusbazillen an ihren Geißeln erhobenen Veränderungen; während, wie bereits mehrfach erwähnt, bei der echten Agglutination durch ein Typhusimmunserum die Geißeln gar keine Abweichung in ihrem Aussehen zeigen, finden sich bei Agglutination durch Vesuvin zahlreich abgerissene, kreisförmige Stücke darstellende Geißeln; unter der Anwendung des Saffranins erscheinen sie in kürzeren, steileren Wellen, mehr an den Bakterienkörper herangezogen; ich danke Dr. Alex. HINTERBERGER ein derartiges Präparat, dessen Photogramm von H. HINTERBERGER verfertigt in Fig. 3 reproduziert erscheint; auf demselben ist das eigentümliche Verhalten der Geißeln in charakteristischer Weise zu sehen; sie machen den Eindruck, als ob sie in einem dichteren Medium festgehalten wären.

Die Anzahl der Substanzen, die als künstliche Agglutinine erscheinen können, ist noch nicht erschöpft.

SABRAZÈS & BRENGUES[12] fanden als solche wirksam; Chininsalze, Antipyrin, schwefelsaures Atropin, salicyl-, kakodyl- und doppelkohlensaures Natron, Brom, Jodkali, salzsaures Morphin, Chloralhydrat, Borsäure, Phenol, Digitalis infusum, Lösungen von Gelatine, Glycerin, verschiedene Organsäfte, darunter Hoden-, Ovarium-, Schilddrüsen- und Lungensaft.

Was den letzteren anbelangt, so fand DEUTSCH[13] im Lungengewebe, das einzige Organ, welches immer einen Gehalt von Agglutinin, aber kein spezifisches aufweist; dasselbe ist gleichzeitig ziemlich widerstandsfähig gegen höhere Temperaturen. Auf die Wirkung von Kolloïden, an die bei den letzteren Organextrakten zu denken ist, dürfte auch die

Agglutination von Choleravibrionen durch 10% Gummilösung, 10% Eibischdekokt, 2% Stärkekleister zurückzuführen sein, die TRUMPP[14] auch noch in 10proz. Verdünnung hervorrufen konnte; die Wirkung der Gummilösung übertrifft die der anderen Substanzen; sie ist nicht spezifisch, auch Typhusbazillen werden, wenn auch nicht im selben Maße zur Verklumpung gebracht.

LANDSTEINER & JAGIČ[15] fanden auch anorganische Kolloïde (Kieselsäuregelatine) auf rote Blutkörperchen wirksam; eine 2,5 proz. Aufschwemmung von Kaninchenblutkörperchen wird noch bei einem Gehalte von 0,005—0,001 ‰ der Lösung an Kieselsäure agglutiniert; SIEGFRIED[16] fand kieselsaures Natrium bei 0,1 ‰ wirksam; Spermatozoën werden nach LANDSTEINER & JAGIČ durch sehr geringe Konzentrationen agglutiniert und gelähmt. Typhusbazillen werden jedoch durch die Kieselsäure selbst in starken Konzentrationen nicht agglutiniert. Endlich wäre die Galle zu nennen, welche nach KÖHLER[17] ohne bestehende Typhusinfektion bei konzentrierter Beschaffenheit manchmal Typhusbazillen agglutiniert; er fand auch Gallenbestandteile und zwar Taurocholsäure (sowohl in Klümpchen eingetrocknete 10proz., als die gepulverte 10proz.) zeitweise von einer deutlichen Einwirkung auf Typhusbazillen. Die mehrfach bei Icterus beobachtete Agglutinationskraft des Serums ist KÖHLER geneigt, darauf zu beziehen, da auch manchmal die intravenöse Injektion von taurocholsaurem Natron beim Hunde eine Agglutinationsfähigkeit des Blutserums zur Folge hatte; doch giebt es viel mehr Anhaltspunkte dafür, dass es sich bei der Agglutination des Blutserums Ikterischer um eine echte Agglutination resp. bezüglich der Typhusbazillen um eine Mitagglutination (vergl. S. 693) handelt.

Aus der großen Verschiedenheit der Körper, die das Bild der Agglutination hervorrufen können, erscheint es bereits wahrscheinlich, dass der Mechanismus dieser »künstlichen« Agglutination ein sehr verschiedener ist: Niederschlagsbildungen in der Flüssigkeit, Veränderungen (Niederschläge) der Bakterien, Veränderungen der umgebenden Flüssigkeit hinsichtlich der Oberflächenspannung, Einwirkung von Salzen, kolloïdaler Stoffe und dadurch Störung der Molekularattraktion u. s. w., denn die Niederschlagsbildung hängt mit Oberflächenspannung auch dann zusammen, wenn der feste Körper nicht die Niederschlagsquelle ist.

Die systematischen Untersuchungen von NEISSER & FRIEDMANN[18], von BECHHOLD[19], aus der jüngsten Zeit, ergaben, dass Bakteriensuspensionen sich im allgemeinen wie Suspensionen feinster Teilchen verhalten; so wandern die Bakterien im elektrischen Kraftfelde nach der Anode und können durch gewisse Salze und Kolloïde ausgeflockt werden; so werden sie durch kolloïdales Eisenoxyd und durch basische Anilinfarben sedimentiert. Dabei verhalten sich dieselben wie Eiweißkügelchen, indem ihre Suspensionen nämlich wie die Eiweißkörper durch Leichtsalze, durch ein- und zweiwertige Kationen mit höherer Zersetzungsspannung nicht ausgeflockt werden, wohl aber durch Salze der Schwermetalle, schwefelsaures Kupfer, Kupferchlorid, Kupfer- und Bleinitrat, sowie durch $Fe_2(SO_4)_3$ und $Al_2(SO_4)_3$ bereits in minimalen Mengen; wie Eiweißkörper werden sie auch durch Nicht-Elektrolyte, wie Alkohol, Formalin ausgefällt. Damit findet die nicht spezifische Bakterienagglutination vielfach ihre Erklärung, indem sie den Ausflockungen feiner suspendierter Teilchen und Niederschlägen und zwar solchen von Eiweißnatur zuzuzählen ist.

Figur 1

Figur 4

Figur 2

Figur 5

Figur 3

Figur 6

Figur 7

Paltauf.

Verlag von Gustav Fischer in Jena

Litteratur.

[1] BLACHSTEIN, Verhalten des Chrysoidins gegen Choleravibrionen. Münchner med. Wochenschr., 1896, S. 1067. — [2] ENGELS, Die Diagnose der Vibrionen mit Hilfe des Chrysoidins. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 21. — [3] E. MALVOZ, Agglutination par des substances chimiques. Annales Pasteur, 1897, p. 382. — [4] L. BECO, Recherches sur la valeur de l'agglutination par la formaline etc. Bull. de l'acad. Royale de méd. de Belgique, 1898, Nr. 4; Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, S. 136, 1899. — [5] LAMBOTTE & BOSSAERT, Recherches sur des substances chimiques agglutinantes. Bull. de l'acad. Royale de méd. de Belgique, 1897, Nr. 8. — [6] L. REMY, Contribution à l'étude de la fièvre typhoide et de son bacille. Ann. Pasteur, 1900, p. 555. — [7] WIDAL & NOBÉCOURT, Sém. méd., 4. août 1897. — [8] J. BOSSAERT, Étude sur l'agglutination comparée du vibrion cholérique etc., par les subst. chimiques. Ann. Pasteur, 1898. — [9] R. KRAUS & SENG, Mechanismus der Agglutination. Wiener klin. Woch., 1899, Nr. 1. — [10] R. KRETZ, Beitrag zur Kenntnis der Agglutination der Bakterien. Jahrb. der k. k. Wiener Krankenanstalten, Bd. 6. — [11] A. HINTERBERGER, Färbungen agglutinierter Typhusbazillen durch Silbernitrat. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, Original, 1904, S. 457. — [12] SABRAZÈS & BRENGUES, Agglutinines chimiques. Soc. d. biol., 1899, 25. Nov. — [13] DEUTSCH, Contribution à l'étude de l'origine des anticorps typhiques. Ann. Pasteur, 1899, p. 689. — [14] TRUMPP, Beziehungen d. Agglutination zur Immunität. Arch. f. Hyg., Bd. 33, 1898. — [15] LANDSTEINER & JAGIČ, Ueber Analogien der Wirkungen colloidaler Kieselsäure mit den Reaktionen der Immunkörper und verwandter Stoffe. Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 3. — [16] SIEGFRIED, Arch. internat. de Pharm. et de Thérapie, t. 9, 1901. — [17] KÖHLER, Die Widalsche Reaktion bei Gelbsucht. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 32 u. »Agglutinationsphänomen«, Klin. Jahrbuch, 1901, Bd. 8. — [18] NEISSER & FRIEDMANN, [19] BECHHOLD, l. c. 59 u. 60.

Erklärung der Tafel.

Fig. 1. Typhusbazillen in 1:400 mit Wasser verdünntem Blutserum. Vergr. 1:1000 linear.

Fig. 2. Typhusbazillen durch 1:400 verdünntes Typhuspferdeimmunserum agglutiniert. Dieselbe Vergr.

Fig. 3. Typhusbazillen durch Saffraninlösung 1:1000 agglutiniert. Dieselbe Vergr. Sämtliche Präparate von Dr. A. C. HINTERBERGER nach der Methode van Ermengem modif. Hinterberger hergestellt.

Fig. 4. Agglutinierte Streptokokken, aus MOSER & v. PIRQUET, »Zur Agglutination d. Streptokokken«, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34.

Fig. 5. Agglutination v. Typhusbazillen, schwache Vergr., 25 linear.

Fig. 6. Agglutination v. Typhusbazillen im Reagenzröhrchen, Flockenbildung in linkss. Röhrchen. 1/2 nat. Größe.

Fig. 7. »Fadenreaktion« 16stündige Kultur v. Typhusb. Vergr. 1 : 250 linear. Photogramme zu Fig. 5, 6 u. 7 von Prof. KRETZ, Wien.

XIII.

Die Vererbungsfrage in der Immunitätslehre.

Von

Professor J. Morgenroth

in Frankfurt a. M.

Die Vererbungsfrage, welche sich mit der Entdeckung der Antikörper gleichsam von selbst aufrollte, musste durch die Uebersichtlichkeit des Problems und die anscheinend klarliegenden Wege zu seiner Lösung auf die Forscher, welche die neuen Erscheinungen unter allgemein biologischen Gesichtspunkten betrachteten, einen mächtigen Reiz ausüben. Schien doch hier ein aussichtsreiches Gebiet eröffnet zu sein, auf dem sich die grundlegende Frage nach der Vererbung erworbener Eigenschaften bearbeiten ließ. Gegenüber den verhältnismäßig groben Eingriffen, die bis dahin zu den negativ verlaufenden Experimenten in dieser Richtung benutzt wurden, handelte es sich hier um eine äußerst subtile Beeinflussung des tierischen Chemismus, deren erbliche Uebertragung auf die Nachkommenschaft, welchen Mechanismus man auch hierfür zu Grunde legen wollte, den groben morphologischen Veränderungen früherer Versuche gegenüber leichter vorstellbar war. Hierzu kam wohl auch noch die Ueberlegung, dass eine auf den ersten Blick so eminent zweckmäßige Veränderung, wie sie das Eintreten der antitoxischen oder antibakteriellen Immunität darstellt, ein Objekt für die Thätigkeit der natürlichen Auslese sein konnte, und dass die mannigfachen Erscheinungen der natürlichen Immunität als aus der Vererbung der erworbenen Immunität durch natürliche Zuchtwahl entstanden gedacht werden konnten. Die natürliche Immunität, die sich als ein Artcharakter von erheblicher Konstanz manifestierte, bot ja als solche dem Experiment keine genügenden Angriffspunkte. Wenn gewisse Infektionskrankheiten, wie z. B. die Masern, die Syphilis, das gelbe Fieber bei lange durchseuchten Völkern die Bösartigkeit eingebüßt haben, die sie bei bis dahin unberührten Gruppen entfalten, so könnte es sich hier um den Ausdruck einer durch Zuchtwahl gesteigerten e r w o r b e n e n Immunität handeln. Allerdings kann hier, wie ZIEGLER*) ausführt, auch eine Auslese vorliegen, die nur die Variationen der natürlichen Immunität zum Gegenstand hat, indem die Glieder empfänglicher Familien ausstarben, die widerstandsfähigen Familien sich dagegen erhalten und resistenteren Generationen Ursprung gegeben hatten.

---

*) ZIEGLER, Beiträge zur pathol. Anat. u. Physiol., 1886, Bd. 1.

Die folgende Darstellung wird zeigen, dass das Eindringen in die Vererbungsfrage von der Seite der Immunitätslehre her von dem erwarteten Erfolg nicht begleitet war.

Die Immunität der Nachkommen immuner Eltern kann bedingt sein:

1. durch eine echte erbliche Uebertragung eines der bedingenden Faktoren der von den Eltern erworbenen Immunität durch eine Uebertragung der neu erworbenen Eigenschaft auf das Keimplasma;
2. durch eine direkte Beeinflussung des Keimplasmas oder der Gewebe des sich entwickelnden Fötus durch das auf den Organismus der Mutter einwirkende immunisierende Agens — aktive Immunisierung;
3. durch Abgabe des von der Mutter gebildeten Antikörpers an den Fötus — passive Immunisierung;
4. durch Uebergang der in der Milch der Mutter enthaltenen Antikörper an das saugende Junge.

Es ist klar, dass von einer Vererbung sensu strictiori nur in dem zuerst angeführten Fall gesprochen werden kann, wenn also die Immunität durch das Keimplasma als solches übertragen wird.

Die ältesten Versuche, Tiere während der Tragzeit gegen pathogene Bakterien zu immunisieren, fielen positiv aus. Chauveau[1] fand die Jungen von Schafen, welche gegen Milzbrand immunisiert waren, immun und analoge Resultate erzielten Arloing, Cornevin & Thomas[2] beim Rauschbrand.

Die negativen Ergebnisse, zu denen Löffler[3] bei seiner Nachprüfung der Chauveauschen Experimente an Ratten gelangte, stellen einen Einwand gegen die Zuverlässigkeit der Beobachtungen an sich nicht dar, da in diesen Fällen durch die Impfung selbst keine Immunität oder nur eine solche sehr geringen Grades zu erlangen war, denn »weder frühere Impfungen der Mutter, noch Impfung während der Schwangerschaft, noch selbsteigenes Ueberstehen mehrerer Impfungen hatte gegen die Infektion mit einer noch mäßigen Dosis wirksamen Materials zu schützen vermocht«.

Negativ fielen auch die Versuche di Matteis[4] mit Milzbrand, Schweinerotlauf und Hühnercholera an Kaninchen und Meerschweinchen aus. Er immunisierte die trächtigen Muttertiere mit abgeschwächten Bazillen und fand in keinem Fall die Jungen immun.

Die Entscheidung, welche der gegebenen Möglichkeiten für das Zustandekommen der Immunität hier in den positiv ausgefallenen Versuchen vorliegt, ist jedoch auf Grund dieser Versuche selbst nicht zu treffen. Wie Ehrlich in Anschluss an seine gleich zu beschreibenden Versuche mit Recht feststellt, erscheint es wahrscheinlich, dass hier eine passive Immunisierung der Föten durch Mitgabe der mütterlichen Antikörper vorliegt, da die Prüfung der Immunität derselben nur 12—16 Tage nach dem Wurf stattfand. Dasselbe gilt für die Versuche von F. Klemperer[5] an Tieren, die gegen Pneumokokken immunisiert waren.

Selbst in den Versuchen von Burchhardt[6], welcher die Immunität der von mit Schafpocken geimpften Müttern stammenden Lämmer erst 4—6 Wochen nach dem Wurf vornahm, kann nach Ehrlich die Immunität noch auf der Mitgabe mütterlicher Antikörper beruhen. Dasselbe kann auch für die Versuche Kitasatos[7] am Meerschweinchen zutreffen, in denen sich die Jungen gegen Rauschbrand immunisierter Mütter noch 50 Tage nach der Geburt immun erwiesen.

Der erste, der diese Fragen einer streng methodischen experimentellen Untersuchung unterwarf, war EHRLICH[8]. Sein Programm ist mustergiltig geblieben, seine Fragestellung hat im Laufe von 12 Jahren weder eine Umgestaltung, noch auch nur eine Erweiterung oder Vertiefung erfahren, und seine Ergebnisse sind bis heute vollkommen aufrechterhalten und mannigfach bestätigt worden. Es ist deshalb ein etwas gründlicheres Eingehen auf die Fragestellung und Methodik geboten.

EHRLICH benutzte zu seinen Versuchen Mäuse, die durch systematische Verfütterung von Ricin, Abrin und Robin gegen diese pflanzlichen Toxalbumine eine hohe Immunität erlangt hatten, welche nach seinen früheren Feststellungen auf dem Antitoxingehalt des Serums beruht. Es waren durch dieses Verfahren bei den Eltern so bedeutende Immunitätsgrade zu erreichen, dass es schon evident hervortreten musste, wenn auch nur ein geringer Bruchteil der Immunität vererbt wurde. Zunächst stellte EHRLICH fest, indem er ein Männchen von hoher Abrinimmunität mit einem normalen Weibchen paarte, dass die Nachkommenschaft nicht den geringsten Grad von Abrinfestigkeit besaß, dass also das Idioplasma des Spermas nicht imstande ist, die Immunität zu übertragen*).

Zum Studium der mütterlichen Vererbung ging EHRLICH von Tieren aus, die schon vor Eintritt der Tragzeit immunisiert worden waren. Bei der Benutzung von Tieren, bei denen sich noch während der Gravidität Immunisierungsvorgänge abspielten, war nur ein negatives Resultat eindeutig, indem ein positiver Erfolg auf eine aktiv intrauterine Immunisierung der fötalen Gewebe zurückgeführt werden konnte.

Bei all diesen Versuchen wurde gleichmäßig ein positives Resultat erzielt, indem etwa 4 Wochen nach der Geburt eine ausgesprochene Immunität der Nachkommenschaft nachzuweisen war. Etwa $1^1/_2$ Monate nach der Geburt war zweifellos noch Immunität vorhanden, aber im Laufe des 3. Monats erlosch jede Spur derselben. Diese kurze Dauer sprach dafür, dass die Immunität, die bei der Nachkommenschaft immuner Mütter beobachtet wird, als passive Immunität aufzufassen ist und auf einer Mitgabe der mütterlichen Antikörper beruht. Gegen eine Vererbung der Immunität im eigentlichen Sinne spricht auch das völlige Fehlen derselben bei den Enkeln immuner Mütter. EHRLICH zieht aus diesen Thatsachen den Schluss, dass weder Spermatozoon noch Eizelle die Immunität übertragen kann, und dass somit eine erbliche Uebertragung der Immunität hier im eigentlichen Sinne des Wortes nicht stattfindet.

Die verhältnismäßig lange Dauer der passiven Immunität von 6, ja 8 Wochen stand mit der bekannten Thatsache der raschen Ausscheidung der bei der passiven Immunisierung eingeführten Antikörper nicht im Einklang, so dass noch die Frage zu beantworten war, ob sich die

---

*) Wie EHRLICH schon bemerkt, kommt diese Frage für die menschliche Pathologie nur bei dem sogenannten PROFETAschen Gesetz in Betracht, nach welchem auch die Nachkommen syphilitischer Väter gegen Syphilis immun sein sollen. Nach Ansicht der Syphilidologen ist jedoch dieses vermeintliche Gesetz durch die Thatsachen widerlegt (s. u. a. NEUMANN, Syphilis, Wien 1896). Für das Zustandekommen der Immunität bei Müttern von Kindern, die mit einer vom Vater übertragenen Syphilis zur Welt kommen (COLLESsches Gesetz), wäre nach dem gegenwärtigen Stand der Frage an eine aktive Immunisierung durch freie Rezeptoren, die von dem infizierten Fötus stammen, zu denken.

Antikörper entweder im jugendlichen Organismus besser konservieren oder ob sie durch neue Zufuhr von außen her ergänzt werden. Als Träger dieser neu zugeführten Antikörper konnte nur die Milch der immunen Mutter in Betracht kommen. Die Frage löste EHRLICH durch den »Vertauschungs- oder Ammenversuch«, indem er die etwa gleichzeitig von einer normalen und einer immunen Mutter geborenen Jungen vertauschte, d. h. dem normalen Jungen eine immune Amme und dem immunen Jungen eine normale Amme gab. Die Versuche zeigten, dass eine längere Haltbarkeit des intrauterin zugeführten Antitoxins im jugendlichen Organismus nicht existiert. Sie bewiesen mit Sicherheit, dass die Milch dem säugenden Organismus das Antitoxin zuführt und ihm eine hohe, mit der Dauer der Säugung wachsende Immunität verleiht. Die lange Persistenz des giftfesten Zustandes beruht auf einer Uebertragung des Antikörpers durch Säugung. Bei den Jungen immuner Mütter, welche von normalen Ammen gesäugt wurden, war der Immunitätsgrad schon nach 21 Tagen ein außerordentlich geringer, während die Antitoxinübertragung durch die Milch bedeutend genug ist, dass die Nachkommen immuner Mütter, falls sie von diesen selbst genährt werden, erst nach 7—8 Wochen ihre Immunität einbüßen. Auch bei der Immunisierung einer säugenden Maus gegen Schweinerotlauf nach dem Wurf konnte EHRLICH die Uebertragung der Immunität auf das saugende Junge durch die spezifischen bakterieiden Schutzstoffe der Milch feststellen.

Die letzte, für das Zustandekommen der Säugungsimmunität in Betracht kommende Möglichkeit, dass nämlich durch die Milch immunisierende Stoffe übertragen würden, welche eine aktive Immunisierung herbeiführten, konnte EHRLICH durch Versuche mit Ricin von der Hand weisen. Ricin erzeugt vom Darmkanal aus besonders leicht Immunität und müsste, falls es in die Milch überginge, den saugenden Jungen eine länger dauernde Immunität verleihen, als dies bei der Säugung durch Mütter der Fall ist, welche schon vor Eintritt der Tragzeit immunisiert sind. Dies tritt jedoch nicht ein.

Es bleibt also nach diesen Veruchen von einer eigentlichen Vererbung der Immunität nichts übrig und die Immunität, welche nur bei den Jungen immuner Mütter vorkommt, beruht zum Teil auf einem intrauterinen Uebergang der mütterlichen Antikörper in den Kreislauf des Fötus oder auf einer Ueberlieferung an das saugende Junge durch die Milch der immunen Mutter.

TIZZONI & CENTANNI[9] gelangten bei ihren Untersuchungen zu Resultaten, die von denen, welche EHRLICH erhielt, prinzipiell abweichen. Sie führten ihre Experimente an Kaninchen aus, indem sie zur Zucht tollwutimmune Männchen und tetanusimmune Weibchen verwandten. Die Jungen waren immun gegen Tollwut. Es hätte also hier eine wirkliche Vererbung der Immunität vom Vater auf die Nachkommen stattgefunden. Wenn WERNICKE[10] mit TIZZONI darauf hinweist, dass entsprechend den Erfahrungen von ROUX und CALMETTE über Ausnahmen von der Spezifizität der Antitoninwirkung vielleicht die Tetanusimmunität der Mütter für die Lyssaimmunität der Jungen verantwortlich sei, so könnte über diese an sich sehr unwahrscheinliche Vermutung ebenso wie über andere mögliche Fehlerquellen der Versuche von TIZZONI & CENTANNI nur das erneute und modifizierte Experiment entscheiden. Auf weittragende Ver-

suchsfehler bei der Prüfung der Immunität haben EHRLICH & HÜBENER[11] hingewiesen.

Die Versuche von CHARRIN & GLEY[12] über Vererbung der Immunität gegen Bac. pyocyaneus führten diese Autoren zu der Ansicht, dass der Vater die Immunität in einigen seltenen Fällen auf die Jungen übertrage, dass diese Uebertragung eine inkonstante, und die Immunität der Jungen meistens eine unvollständige und unzureichende sei. EHRLICH & HÜBENER[11] haben die Versuche von CHARRIN & GLEY einer sorgfältigen kritischen Analyse unterzogen, auf die hier nur verwiesen sei, und kamen zu dem Schluss, dass die Ansicht von der Rolle des Vaters für die Uebertragung der Immunität auf die Nachkommen und die Inkonstanz der Ergebnisse nur auf Versuchsfehlern beruht, denen die Untersucher zum Opfer gefallen sind.

Bei Versuchen mit tetanusimmunisierten Meerschweinchen und Mäusen gelangten EHRLICH & HÜBENER[11] demgegenüber zu Resultaten, die mit den von EHRLICH früher erhaltenen durchaus übereinstimmten. Im Gegensatz zu den Angaben TIZZONIS[13] stellten EHRLICH & HÜBENER fest, dass auch beim Tetanus keine vom Vater übertragene Immunität besteht. Nur die immune Mutter übertrug eine Immunität, welche mit dem Ende des zweiten, sicher nach dem dritten Lebensmonat der Jungen erlosch.

Eine vollkommene Bestätigung der prinzipiellen Befunde EHRLICHS brachten VAILLARDS[14] Versuche, die an Meerschweinchen und Kaninchen, welche gegen Tetanusgift immunisiert waren, an milzbrandimmunen Kaninchen und an Meerschweinchen, die gegen Cholera und Hühnercholera immunisiert waren, angestellt sind. Besonders zahlreich sind bei VAILLARD Versuche über die Uebertragung der Immunität vom Vater auf die Nachkommen, die in Uebereinstimmung mit EHRLICHS Resultaten ergeben: Allein die Mutter ist imstande, ihre Immunität an die Nachkommen zu übertragen, der Vater vererbt seine Immunität niemals.

Die Versuche, welche WERNICKE[10] an diphtherieimmunen Meerschweinchen anstellte, fielen im gleichen Sinne aus. Es zeigte sich, »dass bei der Diphtherie eine Immunität vom Vater nicht übertragen wird; nur die Mutter ist imstande, dieselbe zu übermitteln. Die übertragene Immunität ist bei den Enkeln nicht mehr zu konstatieren, scheint aber für die Kinder längere Zeit zu bestehen, da im 3. Monat eine erhebliche Immunität bei denselben noch vorhanden ist. Die Uebertragung der Immunität durch die Säugung besteht auch bei Meerschweinchen, doch scheint die Immunität der Jungen immuner Mütter bei Meerschweinchen namentlich auf dem Umstande zu beruhen, dass bei der Größe der neugeborenen Meerschweinchen, die nicht selten $^1/_5$—$^1/_6$ des Gewichts des Muttertieres haben, ein großer Bruchteil des mütterlichen Antikörpers den Jungen mitgegeben wird.« Die Zufuhr von Muttermilch spielt auch für die Ernährung der jungen Meerschweinchen keine so wichtige Rolle, da sie schon einige Tage nach der Geburt selbständig zu fressen anfangen und auch am Leben bleiben, wenn die Mutter 4—6 Tage nach der Geburt stirbt*).

---

*) Die Uebertragung von Immunsubstanz durch die Milch verhält sich bei verschiedenen Tierspecies nicht gleichartig. Am günstigsten scheinen hierfür die Verhältnisse bei Mäusen zu liegen (EHRLICH). Auf die geringe Bedeutung der Milch bei Meerschweinchen haben WERNICKE und DIEUDONNÉ hingewiesen. VAILLARD[14], sowie WIDAL & SICARD (Compt. rend. soc. de biol., 1897) konnten auch

Remlingers[15] Versuche, welche sich auf die Uebertragung der Typhusschutzstoffe und Agglutinine erstrecken, bestätigen die negativen Resultate bezüglich der Rolle des Vaters. Die Uebertragung der Antikörper durch Säugung hat nach Remlingers Ansicht beim Kaninchen und Meerschweinchen keine Bedeutung.

Gründliche Versuche über die Uebertragung der Agglutinine liegen von Dieudonné[15a] vor. Dieudonné immunisierte Meerschweinchen mit abgetöteten Cholerakulturen; das Serum der Meerschweinchen agglutinierte noch in der Verdünnung 1 : 300—500. Die von zur Zeit der Zeugung hochimmunisierten Eltern stammenden Jungen besaßen sofort nach der Geburt ein agglutinierendes Serum, das aber weit weniger agglutinierte, als das der Eltern. Einen Monat nach der Geburt waren die Agglutinine fast völlig verschwunden. Wurde die Immunisierung des Weibchens bis zum Wurf fortgesetzt, so dass die Agglutinationswirkung des Serums und der Milch eine beträchtlichere war, dann besaßen auch die Jungen mehr Agglutinine im Serum. Innerhalb eines Monats trat auch hier ein erheblicher Rückgang und nach 2 Monaten ein völliges Verschwinden der Agglutinine ein. Auch hier war die Mutter von ausschließlicher Bedeutung und eine Uebertragung der Immunität auf die Enkel fand nicht statt. Ein Versuch mit »Ammenwechsel« zeigte im Einklang mit der Beobachtung Wernickes, dass auch hier die Uebertragung durch die Milch eine geringe Rolle spielt. Hierfür scheinen auch Dieudonné die von Wernicke hervorgehobenen, dem Meerschweinchen eigentümlichen Momente maßgebend.

Die neueste Arbeit in dieser Richtung, durch welche Dzierzgowski[16] feststellen will, dass die Antitoxine die Placenta nicht passieren, kann wohl die vielfachen entgegengesetzten Resultate nicht erschüttern. Metschnikoffs[17] Kritik dürfte zutreffend sein, dass die von Dzierzgowski gewählte Versuchsanordnung, bei welcher vom Pferd stammendes Diphtherieantitoxin Ziegen und Hündinnen injiziert wurde, die Bedingungen für den Durchtritt des Antitoxins durch die Placenta erheblich ändert. Bei dem vergeblichen Versuch Dzierzgowskis, im Serum des Füllens einer gegen Diphtherie immunisierten Stute Antitoxin nachzuweisen, dürfte, wie Metschnikoff bemerkt, der negative Erfolg auf eine zu späte Prüfung des Serums — 10 Monate nach der Geburt — zurückzuführen sein*).

Von verschiedenen Seiten wurden die Schutzstoffe untersucht, welche von immunisierten Hühnern dem Eiinhalt mitgegeben wurden. Klemperer[5] fand in den Eiern gegen Tetanus immunisierter Hühner Tetanusantitoxin nur im Dotter, nicht im Eiweiß. Kitt[18] injizierte Hühnern den Inhalt von Eiern, die von gegen Hühnercholera immunisierten Hühnern stammten, und erzielte Immunität. Sclavo[19] immunisierte Hühner gegen Diphtherie durch Injektion abgeschwächter Kulturen und fand, dass das Eiweiß der Eier Meerschweinchen gegen Infektion mit der tödlichen Dosis Diphtheriebazillen schützte. In neuerer Zeit hat Dzierzgowski[20] Versuche über den Uebergang von Diphtherieantitoxinen in Hühnereier angestellt. Er immunisierte die Hühner zuerst

---

bei Meerschweinchen, bei Katzen und beim Menschen Uebertragung der Agglutinine durch die Muttermilch nicht feststellen, während sie bei Mäusen stattfand. Widal & Sicard vermuten Differenzen im Chemismus der Verdauung als die Ursache dieses abweichenden Verhaltens.

*) Intrauterine Uebertragung von Präzipitinen aktiv immunisierter Mütter auf den Fötus hat in jüngster Zeit Merkel[34] an Kaninchen beobachtet.

passiv durch Antitoxininjektion und fand in den Eiern derselben kein Antitoxin.

Als er weiterhin die Hühner aktiv immunisierte, wies er Antitoxin in sämtlichen Eiern, und zwar nur im Dotter, nach. Auch für diese Versuche nimmt Dzierzgowski wohl mit Recht an, dass ebensowenig wie bei den Säugetieren eine eigentliche Vererbung der Immunität vorliegt, sondern dass die aus dem mütterlichen Organismus stammenden Antitoxine unverändert in die Eisubstanz übergehen. Es handelt sich auch hier höchstwahrscheinlich nur um eine passive Uebertragung der Immunität.

Nach den Resultaten der Versuche Ehrlichs, Ehrlichs & Hübeners, Wernickes, Vaillards, Remlingers ist die biologisch so bedeutsame Frage nach der Vererbung der erworbenen Immunität gleichsam zusammengeschrumpft auf eine Frage von geringerer, wenn auch immerhin erheblicher Bedeutung, die Frage der intrauterinen Uebertragung der Antikörper*).

Das Studium des Antikörperaustausches zwischen Mutter und Fötus bietet hohes physiologisches Interesse. Eine vielseitige Untersuchung dieser Beziehungen ist erst im Beginn, doch lässt sich heute schon ersehen, dass die Verhältnisse hier komplizierter liegen, als es nach den bisher angeführten Beobachtungen zunächst den Anschein hat.

Es zeigt sich hier vor allem, dass die placentare Scheidewand nicht etwa ein Filter darstellt, durch welches hindurch ein einfacher Ausgleich der Immunsubstanzen von Mutter und Fötus stattfindet, sondern dass hier Vorgänge einer eigenartigen Selektion stattfinden müssen, denen zufolge dem Fötus eine ganz bestimmte Sonderstellung in Bezug auf seine Antikörper zukommt. Es mag sein, dass hier ein gewisser Unterschied zwischen den bisher untersuchten immunisatorisch erzeugten und den normalen Antikörpern besteht, indem die ersteren in größerer Zahl auf den Fötus übergehen, doch reicht hier das vorhandene Beobachtungsmaterial zu einem abschließenden Urteil noch keineswegs aus.

Römer[21] konnte in je einem Falle auch den Uebergang von Tetanus- resp. Diphtherieantitoxin von einer tragenden Stute auf das Fohlen nicht konstatieren. Dagegen geht nach Polano[28] beim Menschen der Mutter injiziertes Tetanusantitoxin auf den Fötus über. Kraus[22] beobachtete bei Ziegen und Kaninchen den Uebergang von immunisatorisch erzeugten hämolytischen Ambozeptoren von der Mutter auf die Jungen und musste, da er dieselben in der Milch nicht fand, deren ausschließliche intrauterine Uebertragung annehmen**).

Es seien hier zunächst einige Beobachtungen angeführt, welche zeigen, dass in Bezug auf den normalen Antikörpergehalt der fötale Organismus dem mütterlichen gegenüber seine Individualität bewahrt.

Es kommt offenbar vor, dass gewisse Substanzen, die im Sinne Ehrlichs als Haptine zu bezeichnen sind und die dem Serum des mütterlichen Organismus zukommen, vom Fötus noch nicht gebildet werden, während des intrauterinen Lebens auch nicht auf denselben übertragen werden und erst nach der Geburt früher oder später entstehen.

---

*) Ueber erbliche Uebertragung der Infektionskrankheiten und die Durchlässigkeit der Placenta für Infektionserreger vergleiche die Ausführungen Wassermanns im I. Bande dieses Handbuches.

**) Bulloch[23] dagegen fand in der Milch immunisierter Kaninchen reichlich hämolytische Ambozeptoren.

Als der erste hat wohl Resinelli[24] festgestellt, dass die hämolytische Kraft des menschlichen fötalen Serums hinter der des Serums des erwachsenen Menschen zurücksteht. Auch Halban & Landsteiner[25] fanden die hämolytische Kraft des menschlichen fötalen Serums Kaninchenblut gegenüber geringer als die des Serums Erwachsener. Handelt es sich hier wohl nur um quantitative Unterschiede, so konnte Marshall[26] einen wesentlichen qualitativen Unterschied konstatieren, indem er fand, dass fötales menschliches Serum auch in großen Mengen auf Meerschweinchenblut überhaupt keine hämolytische Wirkung ausübt, während anderen Blutarten gegenüber eine dem Serum Erwachsener gegenüber geringere Wirkung besteht. H. Sachs[27] fand dasselbe Verhalten beim fötalen Rinderserum und stellte durch eine sorgfältige Analyse fest, dass hier ein Fehlen des Ambozeptors vorliegt, während die andere Komponente dieses normalen Hämolysins, das Komplement, vorhanden ist. Ob es sich hier um einen Uebergang des Komplements von der Mutter auf den Fötus handelt, oder ob das Komplement dem Fötus selbst entstammt, ist vorläufig nicht festzustellen. Dasselbe Verhältnis konstatierte Polano[28] beim Serum menschlicher Föten dem Taubenblut gegenüber. Eine Uebereinstimmung aller Säugetierarten in dieser Hinsicht scheint aber nicht stattzufinden, denn der Gehalt des Serums neugeborener Hunde an Hämolysinen für Meerschweinchen- und Kaninchenblut ist nach meinen Beobachtungen quantitativ genau der gleiche, wie der des Serums erwachsener Hunde.

Bezüglich normaler Bakterienagglutinine konnte G. Müller[29] feststellen, dass dieselben im fötalen Blut verschiedener Tiere in erheblich geringerem Maße vorhanden sind, als im Serum ausgewachsener Tiere.

Polano[28] zeigte, dass der Gehalt des fötalen Menschenserums an Antitoxin gegenüber dem Staphylolysin im Vergleich zu dem des mütterlichen Serums zurücksteht.

In den Fällen, in denen nur quantitative Unterschiede beobachtet werden, kann natürlich ebensogut das mütterliche Blut als auch der fötale Organismus selbst die Quelle der betreffenden Substanzen sein.

Bei dem engen Zusammenhang, der zwischen den Rezeptoren der Blutkörperchen und den normalen Hämolysinen des entsprechenden Serums besteht und der besonders seinen Ausdruck in dem Fehlen von Autolysinen findet (Ehrlich & Morgenroth[30]), ist es nicht überraschend, dass den Differenzen des fötalen und mütterlichen Serums auch Differenzen in den Rezeptoren des Blutes entsprechen.

Dies findet besonders seinen Ausdruck darin, dass beim Menschen mütterliches Serum das Blut des Fötus und fötales Serum das Blut der Mutter agglutiniert, wie Halban[31] fand. Ein Beispiel für die Entstehung von Rezeptoren der Blutkörperchen während der ersten Lebenstage teilte neuerdings Sachs[24] mit.

Es wird angesichts der Thatsache, dass die Placenta für gewisse normale Ambozeptoren des mütterlichen Serums undurchlässig ist, nicht erstaunlich sein, dass auch durch Immunisierung erzeugte Antikörper, die höchstwahrscheinlich als Ambozeptoren angesehen werden dürfen, in einzelnen Fällen nicht, wenigstens nicht in nachweisbaren Mengen, intrauterin auf den Fötus übergehen, wie dies wohl bei den Vaccineschutzstoffen der Fall ist.

Bei der Vaccineimmunität scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen der neueren Zeit die von der Mutter gebildeten Schutzstoffe gewöhnlich nicht in erheblicher Menge auf den Fötus überzugehen. Da

ein einfacher Ausgleich der Schutzstoffe zwischen Mutter und Kind nicht stattfindet, wir auch eine Methode zur quantitativen Bestimmung dieser Schutzstoffe nicht besitzen, also auch nicht wissen können, in welcher Konzentration die Vaccineschutzstoffe im Serum der geimpften Mutter angehäuft sind, kann auf Grund der vorliegenden Versuche der Uebergang von Vaccineschutzstoffen von Mutter auf Kind durch die placentare Scheidewand nicht ganz als ausgeschlossen erachtet werden. Die vereinzelten Fälle von Behm[32] und von Palm[33], die zahlreichen Fälle von Burchhardt[6], in denen die Impfung von Kindern vaccinierter Mütter in den ersten Lebenstagen erfolglos blieb, auf Unwirksamkeit der Lymphe oder gelegentliches Versagen der Impftechnik zurückzuführen, liegt zunächst keine zwingende Veranlassung vor. Am wahrscheinlichsten dürfte es wohl sein, dass bei sehr intensiver Bildung von Schutzstoffen im mütterlichen Organismus das an den Fötus abgegebene Quantum derselben zu einem wirksamen Schutz in den ersten Lebenstagen gerade noch genügend sein kann, ohne dass dies Vorkommnis die allgemeine Regel bildet.

Litteratur.

[1] Chauveau, Ann. Pasteur, 1888. — [2] Thomas, Compt. rend. acad. d. scienc., 1894. — [3] Löffler, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881. — [4] di Mattei, Estratto del Bull. dell' acad. med. di Roma, 1885/88, vol. 8. — [5] F. Klemperer, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 31. — [6] Burchhardt, Arch. f. klin. Med., 1879, Bd. 24. — [7] Kitasato, cit. nach Ehrlich, Ztsch. f. Hyg., 1892, Bd. 12. — [8] Ehrlich, Ztschr. f. Hyg., 1892, Bd. 12. — [9] Tizzoni & Centanni, Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 13, S. 80. — [10] Wernicke, Festschrift z. 100jähr. Stiftungsfeier des med.-chirurg. Friedrich-Wilhelms-Instituts, 1895, S. 525. — [11] Ehrlich & Hübener, Ztschr. f. Hyg., 1894, Bd. 18. — [12] Charrin & Gley, Compt. rend. acad. d. scienc., 1893, Nr. 19; Compt. rend. soc. d. biol., 1893, p. 883; Arch. d. phys. et path., 1893, t. 4, Nr. 1. — [13] Tizzoni, Deutsche med. Woch., 1894, Nr. 6. — [14] Vaillard, Ann. Pasteur, 1896. — [15] Remlinger, ibid., 1899. — [15a] Dieudonné, Festschrift zum 50jähr. Bestehen der physik.-med. Gesellsch. Würzburg, 1899. — [16] Dzierzgowski, Arch. d. scienc. biol., St. Pétersbourg 1901, t. 8. — [17] Metschnikoff, L'immunité dans les maladies infectieuses, Paris 1901. — [18] Kitt, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 4, H. 2. — [19] Sclavo, Giorn. della R. Acad. di med. di Torino, vol. 42, H. 9/10. — [20] Dzierzgowski, Gaz. lekarska, 1901, Nr. 15/16; Ref. Centralbl. f. allg. Path., 1901, Bd. 12, S. 715. — [21] Römer, Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 46. — [22] Kraus, Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 31. — [23] Bulloch, Transact. of the Pathol. Soc. of London, vol. 53, Part. II, 1902. — [24] Resinelli, Ferrara 1901. — [25] Halban & Landsteiner, Münch. med. Woch., 1902, Nr. 12. — [26] Marshall, cit. bei Sachs, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, Nr. 7. — [27] Sachs, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, Nr. 7. — [28] Polano, Experim. Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft, Habilitationsschrift Würzburg 1904. — [29] G. Müller, Ueber Agglutinine normaler Tiersera. Inaug.-Diss. Bern 1901. — [30] Ehrlich & Morgenroth, Berl. klin. Woch., 1900, Nr. 21. — [31] Halban, Wiener klin. Woch., 1900, Nr. 24. — [32] Behm, Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., 1882, Bd. 8. — [33] Palm, Arch. f. Gynäkol., 1901, Bd. 32. — [34] Merkel, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 8.

SEMPER BONIS ARTIBUS

SEMPER BONIS ARTIBUS